

37

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1906

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 12 juillet 1906, à 1 heure.

PAR

M. P. CARTIER

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

DE LA

PLEURÉSIE

SÉRO-FIBRINEUSE TUBERCULEUSE

(Travail du Laboratoire de M. le Pr DEBOVE, à l'hôpital Beaujon)

PRÉSIDENT: M. DEBOVE, professeur.

JUGES. { MM. DIEULAFOY, professeur.
TROISIÈRE, }
RÉNON, } agrégés.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1906

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen.	M. DEBOVE.
	Professeurs.	MM.
Anatomie.		POIRIER.
Physiologie.		CH. RICHET.
Physique médicale.		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.		R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.		BOUCHARD.
Pathologie médicale.		{ HUTINEL.
		{ BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale.		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.		CORNIL.
Histologie.		MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.		SEGOND.
Pharmacologie et matière médicale.		POUCHET.
Thérapeutique.		GILBERT.
Hygiène.		CHANTEMESSE.
Médecine légale.		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		DEJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée.		ROGER.
		{ LANDOUZY.
Clinique médicale.		{ HAYEM.
		{ DIEULAFOY.
		{ DEBOVE.
		{ GRANCHER.
Clinique des maladies des enfants.		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.		GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.		{ LE DENTU.
		{ TERRIER.
Clinique chirurgicale.		{ BERGER.
		{ RECLUS.
Clinique ophtalmologique.		DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.		GUYON.
Clinique d'accouchement.		{ PINARD.
		{ BUDIN.
Clinique gynécologique.		POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.		KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.		ROBIN.

Agrévés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	DESGREZ.	LAUNOIS.	POTOCKI.
BALTHAZARD.	DUPRÉ.	LEGREY.	PROUST.
BEZANÇON.	DUVAL.	LEGUEU.	RÉNON.
BRANCA.	FAURE.	LEPAGE.	RICHAUD.
BRINDEAU.	GOSSET.	MACAIGNE.	RIEFFEL.
BROCA (ANDRÉ).	GOUGET.	MAILLARD.	TEISSIER.
CARNOT.	GUIART.	MARION.	THIROLOIX.
CLAUDE.	JEANSELME.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
CUNEO.	LABBÉ.	MÉRY.	WALLICH.
DEMELIN.	LANGLOIS.	MORESTIN.	

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR DEBOVE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HÔPITAL BEAUJON
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Voici, dira le lecteur, un travail inutile sur un sujet classique épuisé, rebattu, usé jusqu'à la corde, et qui depuis longtemps a livré tous ses secrets. Si semblable réflexion paraît à la rigueur admissible pour qui n'envisage que le côté clinique des pleurésies séro-fibrineuses, elle cesse de l'être dès que l'on a en vue l'étude, non plus du malade, mais du liquide par lui sécrété.

Ce n'est pas que le laboratoire n'ait mis en œuvre toutes les ressources dont il disposait pour mener à bien cette étude. Avant 1903 une foule de procédés expérimentaux avaient déjà vu le jour ; les uns d'ordre physique ou chimique, les autres d'ordre histologique, d'autres enfin d'ordre biologique, l'énumération seule en serait fastidieuse, mais comme l'a dit excellemment un auteur auquel nous avons beaucoup emprunté (1) « le nombre même de ces moyens d'investigation témoigne de leur insuffisance individuelle ». Si bien que cet auteur concluait à la nécessité d'une nouvelle méthode de re-

(1) André JOUSSER. L'Inoscopie. *Semaine médicale*, 21 janvier 1903.

cherche, simple, originale, l'*inoscopie* laquelle a fait depuis son chemin. Or si depuis janvier 1903, date de cet important travail, le diagnostic pratique de la pleurésie tuberculeuse a fait un grand pas et peut être considéré comme définitivement acquis, il n'en est pas de même de la pathogénie de ces épanchements, il n'en est pas de même des variations de la virulence d'un même épanchement chez le même sujet au cours de son affection et à fortiori des différences qui séparent à ce point de vue les épanchements des divers malades. Toutes ces recherches avec le corollaire clinique qu'elles comportent, présentent un grand intérêt et ont été à peine esquissées. Or elles sont d'autant moins à dédaigner qu'elles peuvent conduire à des conclusions intéressantes, non seulement au point de vue clinique, mais au point de vue de la biologie générale du bacille tuberculeux. Aussi, ce sont elles surtout que nous avons eu pour objet, lorsque nous avons entrepris cette revision expérimentale, revision à laquelle nous nous sommes adonné dans le laboratoire de M. le P^r Debove que nous remercions ici de sa bienveillante et si généreuse hospitalité.

Quelque modeste que soit l'allure de ce travail, il n'en a pas moins été pour nous le fruit d'un labeur assez considérable, aussi se recommande-t-il, non par le nombre, mais par la netteté et la personnalité des résultats acquis.

Il se divise en trois parties :

Nous passerons en revue dans la première, l'histoire expérimentale de la pleurésie tuberculeuse en l'ordonnant comme le commande la chronologie des faits. La

seconde sera réservée à la critique des méthodes. Nous consacrerons enfin la troisième aux recherches originales par nous entreprises, avec les conclusions que nous croyons devoir en tirer.

CHAPITRE PREMIER

HISTOIRE EXPÉRIMENTALE DE LA PLEURÉSIE TUBERCULEUSE

§ I. — Bactériologie.

Depuis l'époque aussi reculée qu'indéterminée où la notion de la pleurésie tuberculeuse s'est fait jour jusqu'à celle de la découverte du bacille de Koch, il a été pour ainsi dire impossible de diagnostiquer cette maladie sur le vivant, d'une façon certaine. C'est tout au plus si l'on pouvait en soupçonner l'existence chez les sujets déjà porteurs de lésions pulmonaires manifestement tuberculeuses.

Depuis une vingtaine d'années la question s'est étendue à la pleurésie dite à frigore dont M. Landouzy affirmait l'origine tuberculeuse.

Afin d'élucider ce double problème l'un diagnostique l'autre pathogénique on s'est acharné à isoler du liquide pleural le bacille tuberculeux. Mais on s'est heurté à de grosses difficultés techniques. La recherche directe du bacille de Koch dans les épanchements ne donnait que de très rares résultats positifs et l'ensemencement demeurait obstinément négatif. Aujourd'hui avec l'inoscopie

cette recherche s'est considérablement simplifiée et donne des résultats immédiats et absolument concluants.

Voyons donc par quelles étapes intermédiaires est passée la solution de cet important problème.

C'est en 1884 que pour la première fois nous voyons les auteurs se servir de l'expérimentation pour faire le diagnostic de la nature des pleurésies, et MM. Chauffard et Gombault (1) mettre à profit la découverte de Robert Koch pour tenter d'isoler dans les liquides pleurétiques le bacille tuberculeux. Ils ne réussirent point; aussi M. Chauffard pensa qu'il ne serait peut-être pas impossible d'inoculer la tuberculose aux animaux en leur injectant du liquide pleural. Il injecta donc dans le péritoine de cobayes des liquides tantôt séreux, tantôt purulents et bien que la dose fût peu considérable (3 centimètres cubes) il obtint des résultats positifs dans 43 pour 100 des cas. Les animaux ainsi traités, sacrifiés après 3 ou 4 mois, présentaient un foie, une rate, des poumons farcis de granulations grises et nombre de ganglions mésentériques et péri-trachéaux caséeux. L'examen microscopique de ces diverses lésions montrait qu'il s'agissait bien de tuberculose.

Quelques années plus tard (2) Kelsch et Vaillard en suivant cette méthode n'obtiennent qu'un résultat positif sur 10 pleurésies séreuses.

Gilbert et Lion (3) continuant ces recherches injectent

(1) *Bull. Soc. méd. hôp.*, 8 août 1884.

(2) KELSCH et VAILLARD. *Arch. de physiologie*, 2^e semestre, 1886, p. 208.

(3) GILBERT et LION. *Ann. de l'Institut Pasteur*, décembre 1888.

dans le péritoine de cobayes 2-3 centimètres cubes du liquide de quatre pleurésies séro-fibrineuses. Les résultats sont négatifs.

Netter (1) comme Chauffard et Gombault essaie d'isoler le bacille de Koch. Mais il n'est pas plus heureux que ses devanciers, et il a recours comme eux à l'inoculation. Il injecte 1 gramme à 1^{er},50 de liquide dans le péritoine des cobayes et il turberculise ainsi 58 pour 100 des animaux dans les pleurésies secondaires, et 40 pour 100 dans les pleurésies primitives. Une seconde série d'épreuves change la proportion pour ces dernières. Il n'obtient plus que 25 pour 100 de résultats positifs.

Lemoine (2) ponctionnant un malade, mort depuis tuberculeux, inocule en vain à deux reprises différentes 1 centimètre cube de liquide à des cobayes sans le moindre succès.

De même Fernet et Girode (3) n'obtiennent rien dans deux cas. Il est vrai que la quantité injectée n'était que de 1/2 centimètre cube.

Avec Thue de Christiania (4) la proportion remonte. Des injections de 8 centimètres cubes de liquide lui donnent 3 succès sur 6 cas.

Lacaze (5) sur deux ponctions n'obtient qu'un résultat positif à la première.

(1) NETTER. *Soc. méd. hôp.*, 17 avril 1891 et *Traité de médecine* CHARCOT-BOUCHARD, 1893, t. IV, p. 982.

(2) LEMOINE. *Soc. méd. hôp.*, 22 mars 1895.

(3) FERNET et GIRODE. *Soc. méd. hôp.*, 22 février 1895.

(4) THUE. *Norsk Magazin for lægevidenskaben*, mars 1895.

(5) LACAZE. *Revue de médecine*, 1893, p. 321.

Eichhorst(1) de Zurich perfectionne la méthode. Voulant vérifier l'opinion de Bass qui prétendait que les pleurésies étaient le plus souvent des manifestations tuberculeuses, puisque au bout de cinq ans il n'a retrouvé que 33 pour 100 des pleurétiques guéris, il institue deux séries d'expériences. Dans la première il injecte un gramme de liquide dans le péritoine de onze cobayes. Un seul eut une infection tuberculeuse des « glandes lymphatiques abdominales ». Ce qui donne une proportion de 9 pour 100. Pensant alors que son succès tenait à la trop petite quantité de liquide injecté il porte la dose à 15 centimètres cubes. Sur 23 cobayes, 15 deviennent tuberculeux. La proportion monte à 65 pour 100.

Péron (2) modifie la technique. Au lieu de se contenter d'injecter le liquide tel qu'il sort de la plèvre au lit du malade, ou recueilli aseptiquement et gardé quelques jours, il le centrifuge et inocule le culot ainsi obtenu. Néanmoins sur 7 ponctions il n'a qu'un résultat positif. Il injecte alors le liquide avant sa coagulation et les six cobayes ainsi traités deviennent tous tuberculeux.

Le Damany (3) multiplie les expériences et obtient des résultats absolument concluants. Sur 55 inoculations 47 fois les animaux deviennent tuberculeux.

Ravaut (4) fait une distinction entre les pleurésies

(1) EICHHORST. *Sem. méd.*, 8 mai 1895.

(2) PÉRON. Thèse de Paris, 1896.

(3) LE DAMANY. *Les pleurésies séro-fibrineuses primitives et secondaires*. Thèse de Paris (G. Steinheil), 1897.

(4) RAVAUT. Thèse de Paris, 1901.

primitives et les pleurésies secondaires. Les premières lui ont donné 48,3 pour 100 de résultats positifs, et les secondes 77,7 pour 100. Et en s'en tenant aux pleurésies séro-fibrineuses la proportion est plus considérable et sur les 9 cas observés, les 2 seuls qui n'ont pas donné de résultat étaient, l'un, un épanchement très ancien en kysté et d'aspect chyleux, l'autre un hémopneumothorax.

Carter (1) cherchant à établir une formule cytologique dans les pleurésies tuberculeuses, et voulant s'assurer que l'épanchement était tuberculeux fit cinq inoculations qui toutes furent positives. Il injectait de 2 à 9 centimètres cubes de liquide.

Chez Griffon (2) la proportion est la même. Sur 7 cobayes auxquels il a injecté 20 centimètres cubes de liquide pleural, 5 meurent tuberculeux.

Enfin tout récemment Froin et Ramond (3) sur 41 cas ont 37 résultats positifs.

§ II. — Toxicité.

Lorsqu'on parcourt avec soin les observations qui relatent toutes les expériences précédentes on est frappé de voir que dans certains cas, une injection un peu forte amène la mort des cobayes en quelques jours et sans

(1) CARTER. *Medical and surgical report of the presbyterian hospital in the City of New York*, vol. VI, janvier 1904, p. 204.

(2) GRIFFON, in Th. CALVET. Paris, 1905.

(3) FROIN et RAMOND. *C. R. Soc. biol.*, 15 décembre 1905.

aucune lésion tuberculeuse, bien que l'animal ait souvent maigri d'une façon très sensible. Cela est dû à ce que les auteurs ont appelé la *toxicité* du liquide pleurétique, toxicité dont la cause nous échappe encore, puisqu'on n'a pu jusqu'à présent isoler aucune toxine. Du reste cette propriété nocive de l'épanchement pleural tuberculeux était connue depuis longtemps. En effet, lors de l'apparition de la lymphe de Koch certains expérimentateurs voulurent savoir si le liquide pleurétique n'aurait pas les mêmes propriétés.

En 1890 (1), M. Landouzy n'ayant plus de lymphe à sa disposition injecta à un tuberculeux de son service à Tenon une pleine seringue de Pravaz d'un liquide séreux pleural qu'il venait de retirer d'un autre tuberculeux. Les épanchements pleuraux, disait-il, sont dans ce cas de véritables « solutés de tuberculine ».

Un an plus tard M. le P^r Debove et M. Jules Renault (2), guidés par la même idée, furent amenés à faire de semblables injections. A un malade porteur d'un lupus, ils injectèrent sous la peau de la cuisse gauche, 10 centimètres cubes de pleurésie séreuse et tuberculeuse préalablement stérilisée par filtration sur un filtre Pasteur (la nature de l'épanchement avait été vérifiée par inoculation à des cobayes qui devinrent tuberculeux). La température qui avait été jusque-là et depuis est restée normale, s'éleva de 1 degré, la rougeur du lupus augmenta, et il devint le siège d'une exsudation liquide qui se con-

(1) LANDOUZY. *Les sérothérapies*, 1898, p. 359.

(2) DEBOVE et RENALT. *Soc. méd. hôp.*, 24 juillet 1891.

créta en croûte rougeâtre. Nouvelle inoculation trois jours après. Mais cette fois on injecte 20 centimètres cubes. La température monte à 40; il se fait une poussée congestive aux sommets des deux poumons, poussée congestive qui dure 3 jours. Le lupus devint le siège d'une exsudation très abondante. Quelques jours après, on fait une injection dans des conditions un peu différentes. On soumet à l'ébullition une certaine quantité de liquide provenant d'une pleurésie tuberculeuse, ce qui amène la coagulation de l'albumine. Par expression, puis par filtration, on obtient une certaine quantité de liquide. Avec ce liquide on fait une injection de 10 centimètres cubes. La température s'élève à 38°,4 et la réaction du lupus est très nette.

Trois jours après on fait une nouvelle injection de 20 centimètres cubes de ce même liquide. Pas de fièvre; légère réaction du côté du lupus.

Au bout d'une semaine, troisième injection du même liquide, mais la dose n'est que de 10 centimètres cubes.

La température monte à 38°,4, et le lupus réagit avec assez d'intensité.

On essaie alors de la stérilisation du liquide par chauffage discontinu. 10 centimètres cubes amenèrent une température de 39°,9, de l'oppression et de la congestion des deux sommets.

De ces expériences, MM. Debove et Renault conclurent qu'il existe dans le liquide des épanchements pleuraux tuberculeux un principe analogue à celui auquel Kocch a donné le nom de tuberculine, puisque la réaction ne se produit que chez les tuberculeux, des essais

concomitants avec d'autres liquides ou d'autres malades non tuberculeux n'ayant donné aucun résultat.

Gilbert de Genève (1) suivit une technique différente. Il plongeait l'aiguille dans l'épanchement, aspirait 1 centimètre cube, et retirait l'aiguille sans la sortir complètement. Il injectait le liquide sous la peau. Sur 21 observations, dont 12 lui sont personnelles, 7 appartiennent à Bourget de Lausanne, 1 à Maillart et 1 à Andreade de Genève, 19 malades ont eu une élévation de température variant de 38°,5 à 40°.

Péron (2) ayant essayé de reproduire sur des animaux les expériences n'obtint que des résultats inconstants. Tantôt la température s'élevait, tantôt elle s'abaissait, ou même elle restait normale. Néanmoins il reconnaît que 60 centimètres cubes de liquide pleurétique injectés dans le péritoine, tuent un cobaye de 500 grammes en six à douze heures.

Maragliano (3) se contente de 1/2 centimètre cube injecté à des cobayes tuberculisés, il constate une réaction fébrile très nette.

Le Damany (4) conclut qu'on ne doit jamais, si l'on veut éviter la mort des cobayes par intoxication dans la recherche expérimentale de la virulence des liquides, dépasser 1/20 du poids de l'animal.

P. Courmont (5) s'est préoccupé non seulement de la

(1) GILBERT (de Genève). *Gaz. des hôp.*, 1894, n° 72, p. 677.

(2) PÉRON. Thèse de Paris, 1896.

(3) MARAGLIANO. *Gazzetta degli ospedali*, 1897, n° 154, p. 1639.

(4) LE DAMANY, *Loc. cit.*

(5) COURMONT. *Archives internationales de pharmaco-dynamie et de thérapie* 1900, vol. VII, p. 291.

toxicité des épanchements pleurétiques, mais de la dose suffisante pour provoquer la mort du cobaye. Or il est arrivé à cette conclusion assez surprenante. Sur 50 cobayes auxquels il a injecté 50 grammes de liquide, aucun n'est mort. Au contraire lorsque la dose ne dépasse pas 3 centimètres cubes, mais lorsqu'elle est répétée tous les trois jours, et surtout lorsque l'injection est faite sous la peau, les animaux en expérience maigrissent et meurent souvent en quelques jours.

Ravaut (1) cherchant à tuberculiser des cobayes en leur injectant du liquide pleurétique a constaté également que ces liquides étaient toxiques. Mais cette toxicité était très inégale. Dans certains cas 15 ou 20 centimètres cubes amenaient rapidement la mort, alors que dans d'autres il fallait injecter 40 ou 50 centimètres cubes.

Froin et Ramond (2) ont obtenu un résultat inverse de celui de P. Courmont. En injectant 20 à 30 centimètres cubes, les cobayes ont été tués par intoxication dans la proportion de 39,02 pour 100. Ils signalent ce fait intéressant que dans un cas le liquide provenant de trois ponctions successives a tuberculisé aux première et troisième, tuant deux cobayes par toxicité dans la période intercalaire. Or pour ces auteurs la toxicité réside non dans le culot, mais dans le liquide. En effet, jamais le culot seul n'a produit de mort par intoxication, alors que le liquide s'est montré plusieurs fois toxique. Et ce

(1) RAVAUT. Thèse de Paris, 1901.

(2) FROIN et RAMOND. *C. R. Soc. biol.*, 9 décembre 1905.

résultat tiendrait, d'après ces auteurs, à la présence de tuberculine, substance incentrifugeable, qui serait dissoute dans l'épanchement. Elle proviendrait d'une grande quantité de bacilles morts qui laisseraient « diffuser leur poison ».

§ III. — Cytologie.

Depuis quelques années on a cherché s'il n'était pas possible de faire le diagnostic d'emblée de la pleurésie tuberculeuse par une méthode autre que celle des inoculations qui exige avant la mort ou le sacrifice de l'animal en expérience de longs délais. Souvent, en effet, la tuberculose met un temps considérable pour se développer chez lui. On a pensé qu'en examinant les diverses cellules contenues dans l'épanchement on pourrait avoir une indication sur la nature de cet épanchement.

MM. Widal et Ravaut (1) les premiers ont essayé, en créant le cyto-diagnostic, de déterminer la formule cytologique des pleurésies tuberculeuses. Ils sont arrivés aux conclusions suivantes.

Dans les pleurésies primitives on ne trouve presque exclusivement que des lymphocytes et des globules rouges. De loin en loin on peut apercevoir une cellule mono-nucléée isolée, généralement altérée, se colorant mal, et réduite le plus souvent à une masse amorphe. Jamais on ne voit de placards endothéliaux. Au début on

(1) WIDAL et RAVAUT. *C. R. Soc. biol.*, 30 juin 1900.

rencontre quelques rares polynucléaires, mais leur proportion ne dépasse jamais 10 pour 100. Exceptionnellement on peut tomber sur des cellules éosinophiles.

Dans les pleurésies secondaires, en dehors des globules rouges tous les éléments cellulaires sont altérés, déformés. Ici non plus on ne peut trouver de placards endothéliaux. Ce qu'il y a de particulier, c'est que dans un cas où la guérison est survenue, Ravaut a retrouvé à la fin de la pleurésie des lymphocytes en nombre et aspect semblables à ceux d'une pleurésie primitive.

Carter(1) a voulu contrôler ces données, mais il est arrivé à un résultat négatif. Pour lui il est difficile de diagnostiquer la nature tuberculeuse d'une pleurésie par le cyto-diagnostic, car dans d'autres épanchements de causes diverses on retrouve la lymphocytose.

Nous n'avons pas la prétention de citer la bibliographie complète, d'ailleurs considérable, concernant la cytologie des épanchements tuberculeux. Ce serait allonger inutilement notre travail et sortir du cadre que nous nous sommes tracé. Résumons d'un mot toutes ces études en disant que dans leur ensemble les travaux de MM. Vidal et Ravaut ont été confirmés le plus souvent, mais que les formules données par eux à l'origine ne comportent pas la rigueur absolue qu'ils leur avaient attribuée primitivement.

Il convient de faire ici une remarque qui a son importance, car il semble que les auteurs aient laissé de côté cette recherche. On ne s'est préoccupé dans le cyto-

(1) CARTER. *Medical and Surgical*, etc.

diagnostic que de l'étude qualitative des éléments cellulaires, et il ne paraît pas qu'on ait pensé à leur étude quantitative.

Or depuis longtemps déjà M. le professeur Dieulafoy avait attiré l'attention de ce côté par ses travaux sur les pleurésies hémorragiques, c'est là une lacune que nous nous sommes efforcé de combler comme nous le verrons au chapitre troisième.

§ IV. — Teneur en fibrine.

Aucun auteur ne s'est occupé d'une manière méthodique et suivie des dosages de fibrine. Tous se contentent de montrer l'apparence ou très fibrineuse, ou peu fibrineuse de l'exsudat.

Lorsque pour chaque cas on soumet la fibrine à un dosage exact par la pesée, on constate avec étonnement combien ces apparences correspondent peu à la réalité.

Péron (1), un des premiers, signale la fibrine comme pouvant donner par sa quantité une indication au point de vue diagnostic. Mais il ne consacre à cette question que quelques lignes et reste dans le vague quant au dosage.

Ravaut (2) s'étend un peu plus sur cette question, mais il déclare que ce dosage est très difficile à faire, et que de plus il ne donne que des résultats incertains.

(1) PÉRON. Thèse de Paris, 1896, p. 16.

(2) RAVAUT. Thèse de Paris, 1901, p. 31.

Labbé (1) constate une différence notable de la teneur en fibrine dans la pleuro-tuberculose primitive et la pleurésie secondaire des phtisiques, cette dernière en contenant beaucoup moins.

Enfin Carter (2) se contente d'indiquer si les épanchements qu'il a ponctionnés étaient riches ou non en fibrine, et sans en tirer aucune conclusion.

§ V. — Agglutination.

Depuis la découverte par Widal du séro-diagnostic typhique on a cherché s'il était possible de reproduire le même phénomène dans d'autres maladies infectieuses.

P. Courmont (3) suivant la technique générale d'Arloing s'est servi de deux méthodes. Dans la première il faisait le séro-diagnostic du sang d'un malade atteint de pleurésie, c'est ce qu'il appelle la méthode indirecte.

Mais ce procédé est défectueux comme il le dit lui-même, car il peut arriver que le malade soit tuberculeux et que son sang agglutine, alors que sa pleurésie tient à une affection surajoutée à sa tuberculose. Il a eu recours alors à la méthode directe, c'est-à-dire qu'il s'adressait directement à l'épanchement pleurétique. Sur 31 cas d'épanchements sûrement tuberculeux il obtenait 23 cas de séro-réaction positive et sur 16 cas de pleurésies

(1) M. LABBÉ. *Cyto-diagnostic*, 1903.

(2) CARTER. *Loc. cit.*

(3) COURMONT. *Arch. de méd. expériment. et d'anatom. patholog.*, n° 6, novembre 1900, p. 697.

suspectes de tuberculose, il eut 13 cas de séro-réactions positives. Il signale un fait très curieux, c'est que la fréquence et l'intensité de la séro-réaction est en raison inverse de la gravité de la tuberculose des séreuses. Enfin, par ses nombreuses expériences il est arrivé à cette conclusion que le pouvoir agglutinant du sang n'est pas toujours égal à celui des sérosités, qu'il peut être plus ou moins élevé et qu'il peut exister en l'absence de celui de la sérosité et réciproquement.

Widal et Ravaut (1) ont examiné 24 liquides pleuraux séro-fibrineux au point de vue de la séro-réaction et ils ont obtenu les résultats suivants :

Sur 11 pleurésies primitives à frigore de nature tuberculeuse, la séro-réaction a été positive 9 fois.

Deux pleurésies de phthisiques ont donné 2 séro-diagnostics négatifs.

Enfin dans 11 pleurésies sûrement non tuberculeuses le résultat a toujours été négatif.

Hawthorn (2) sur 6 cas de pleurésies fibrineuses a obtenu six cas positifs.

Descos (3) sans entrer dans le détail donne une proportion de 80 pour 100 de cas positifs. Il constate comme Courmont que les séro-diagnostics négatifs se rapportent à des cas graves se terminant rapidement par la mort.

Actuellement (4) la conclusion principale qui ressort

(1) RAVAUT. Thèse, p. 55.

(2) HAWTHORN. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, t. V, 1903, p. 108.

(3) Id., *ibid.*, p. 137.

(4) COURMONT. *Presse médicale*, 8 novembre 1905.

de ces travaux et en particulier de ceux de Courmont c'est que la séro-réaction tuberculeuse a une valeur indicatrice plus pronostique que diagnostique que l'on peut traduire par la formule suivante :

Les pleurésies séro-fibrineuses qui agglutinent de 1/5 à 1/20 et au-dessus guérissent dans les 3/4 des cas. Celles qui n'agglutinent pas ne guérissent que dans 1/4 des cas.

§ VI. — Recherches diverses.

Il est nécessaire ici de dire un mot d'un certain nombre de méthodes qui ont pour but comme les précédentes de faire *in vivo* le diagnostic des épanchements tuberculeux. La plupart ont été abandonnées car elles ne donnaient que des résultats indirects toujours incertains, quelquefois même erronés.

COMPOSITION CHIMIQUE. — Nous laisserons de côté la composition chimique des épanchements séro-fibrineux tuberculeux, son étude nous entraînerait trop loin de notre sujet.

SPECTROSCOPIE. — Il en sera de même de la spectroscopie, absolument inutile ici, car nous n'avons en vue que les épanchements séro-fibrineux non hémorragiques de la plèvre.

CRYOSCOPIE. — L'étude cryoscopique des liquides pathologiques si fort à la mode, il y a quelques années, et si délaissée depuis avec juste raison, avait incité certains auteurs à étudier par cette méthode la concentra-

tion moléculaire des pleurésies tuberculeuses. Mais les résultats ont été peu encourageants. En effet, malgré les travaux de Castaigne, Ravaut déclare que « *trop de facteurs entrent en jeu et peuvent modifier par leur activité le sens des phénomènes osmotiques empêchant ainsi que l'on puisse appliquer à des phénomènes pathologiques la rigoureuse exactitude d'une loi physique.* » Et Achard et Læper constatent eux aussi que la cryoscopie ne donne aucune indication précise sur la nature et l'évolution des épanchements séro-fibrineux. Devant de telles conclusions nous nous sommes abstenu de faire aucune recherche en ce sens.

DENSITÉ. — Si la cryoscopie a été abandonnée, il n'en est pas de même du poids spécifique. Alors qu'après avoir joué un rôle relativement important dans l'étude des pleurésies on ne s'en occupait plus, il semble que de nouveau les auteurs la recherchent avec précision, et semblent vouloir lui faire une place considérable dans le diagnostic et le pronostic des épanchements.

Carter (1) s'appuyant sur ce fait qu'il est d'expérience commune que le poids spécifique d'un liquide exsudé par la plèvre est supérieur à 1010 ou 1012 alors que celui d'un liquide transsudé est inférieur à ce chiffre en conclut que : « *tout épanchement pleural véritable a un poids spécifique supérieur à 1010, en moyenne de 1017,9; ... qu'il est possible de porter d'une manière certaine le diagnostic de pleurésie tuberculeuse par l'aspect morphologique du liquide seul, par son poids spécifique élevé (1012*

(1) CARTER. *Loc. cit.*

à 1024, en moyenne 1018,6) et une grande quantité de fibrine et d'albumine accompagnée de lymphocytose ;... que le diagnostic différentiel entre la transsudation pleurale et la pleurésie tuberculeuse ne peut être basé seulement sur une différenciation cellulaire, car dans les deux on retrouve la lymphocytose, mais sur un examen plus complet, portant sur la densité et la quantité de fibrine et d'albumine. »

PERMÉABILITÉ PLEURALE. — On a voulu voir un signe certain de tuberculose dans la diminution de la perméabilité pleurale, et de là diagnostiquer la nature des épanchements séro-fibrineux selon que la plèvre est plus ou moins perméable. Mais Rendu et Bary ont fait remarquer qu'il est nécessaire de tenir compte de l'état du poumon sous-jacent. Lorsqu'il est congestionné, la résorption se fait lentement et difficilement, alors qu'elle est rapide, au contraire, lorsqu'il est sain. C'est ce qui a fait dire à Ravaut que : « cette méthode, du fait des complications qu'elle présente, de l'incertitude des résultats qu'elle fournit, ne nous paraît pas, jusqu'à présent du moins, utilisable en clinique et nous ne la considérerons que comme une épreuve de physiologie pathologique qu'il était intéressant de rechercher. » Nous ne nous appesantirons donc point plus longtemps sur ce procédé de diagnostic, car par ce qui précède on peut juger de sa valeur.

CHAPITRE II

CRITIQUE DES TRAVAUX PRÉCÉDENTS

On peut faire aux expériences dont nous venons de résumer l'histoire de nombreuses critiques. Nous les examinerons dans leur ordre d'exposition.

§ I. — Bactérioscopie.

Tout d'abord la recherche directe des bacilles dont les auteurs se sont servis pour démontrer la nature tuberculeuse des épanchements devait inévitablement les conduire à un échec comme cela est arrivé d'ailleurs, et cet échec est dû principalement à ce que la technique était fort défectueuse.

On a voulu suivre la méthode ordinaire, usitée pour colorer les bacilles dans les crachats, sans se rendre compte que les conditions sont absolument différentes. Dans la pleurésie, en effet, la masse liquide est toujours considérable, surtout quand on la compare à celle des crachats et par conséquent les bacilles y sont très disséminés. Ils échappent donc très facilement à l'investiga-

tion, étant donnée la portion infinitésimale de cette masse liquide contenue dans une préparation. Ceci est vrai pour les épanchements riches en bacilles de Koch.

Il est facile de concevoir que pour ceux qui sont pauvres cette dissémination est à fortiori beaucoup plus grande.

En résumé l'examen direct n'a jamais rien donné et c'est pourquoi cette méthode a été rapidement délaissée.

Certains expérimentateurs ont voulu remédier à cet inconvénient par la centrifugation. Mais ici ils se sont heurtés à un autre obstacle. Lorsqu'on se trouve en présence d'un liquide albumineux très dense et très visqueux, comme est celui de la pleurésie, la centrifugation demeure absolument inefficace à réunir tous les bacilles. Cela tient à des raisons d'attraction moléculaire qui expliquent cette résistance paradoxale des particules finement divisées, aux lois de la pesanteur.

En outre il est un facteur très important qu'on a par trop négligé, à notre avis, dans cette question. C'est la coagulation. Elle commence, en effet, bien que d'une manière invisible, dès que la ponction est faite. Elle entraîne toutes les parties solides, cellules, bacilles, etc., en suspension dans le liquide, et dès que le caillot se forme il retient dans ses mailles tous les éléments dont nous venons de parler. Il y a, comme on l'a fort bien dit : « Collage du liquide qui est mécaniquement purifié, théoriquement aseptique et optiquement pur. »

Aujourd'hui la question a été mise au point et le problème a été définitivement résolu par M. André Jousset lorsqu'il a découvert l'inoscopie, procédé rapide, exact,

auquel on ne peut faire que des reproches de détail sur lesquels nous reviendrons au chapitre suivant, reproches qui n'infirment en rien la valeur de cette précieuse méthode.

§ II. — Inoculations.

La recherche indirecte a donné de meilleurs résultats mais il nous semble que là encore, on n'a pas su en tirer tout ce que peut donner cette méthode.

Nous remarquons en effet que personne n'a cherché à graduer en quelque sorte les inoculations de façon à en déterminer la dose optima.

Les doses employées sont en effet toujours éminemment variables. Trop faibles chez les uns, elles sont trop fortes chez les autres puisque les animaux en expérience meurent intoxiqués. De cette manière de faire, nous voyons une série de résultats, nombreux il est vrai, mais qu'il est absolument impossible de comparer entre eux, et par cela même inaptes à nous fournir une conclusion quelconque.

Or la dose a une importance majeure. Eichorst s'en est bien rendu compte lorsque après avoir essayé d'inoculer de petites quantités de liquide et n'ayant obtenu qu'une moyenne très faible d'animaux tuberculisés, il est passé d'emblée à de fortes doses. Aussi ses succès ont augmenté dans des proportions énormes, ce qui lui a permis de conclure, que le plus grand nombre de pleurésies dites à frigore étaient tuberculeuses. Nous-

même dans l'observation VI nous voyons que 20 centimètres cubes de fibrine ne tuberculisent point le cobaye et que les lésions n'apparaissent que lorsqu'on arrive à 50 centimètres cubes de fibrine. Dans l'observation V la virulence est tellement faible que la fibrine de 50 centimètres cubes donne un résultat négatif. Mais dans l'observation III il a suffi de 1 centimètre cube de l'épanchement (liquide et fibrine) pour obtenir chez l'animal en expérience des lésions tuberculeuses.

Une autre raison pour laquelle cette méthode s'est trouvée dans bien des cas inefficace, c'est que presque toujours on ne tenait pas compte de la coagulation. Souvent dans les expériences précédentes, nous voyons l'inoculation faite au lit du malade, à petite dose et dans de mauvaises conditions. Or comme nous l'avons vu précédemment ces bacilles sont très disséminés; il ne s'en trouve donc qu'une très minime partie dans les quelques centimètres cubes que comporte l'injection faite, et si leur virulence est assez atténuée on comprend facilement qu'une expérience ainsi conduite aboutisse à un résultat absolument négatif. D'autres fois on laisse coaguler la fibrine, mais alors on rejette le caillot et le liquide seul est injecté. On a donc éliminé de parti pris, pour ainsi dire, la partie active de la pleurésie, au point de vue bactériologique et on se demande si véritablement un seul bacille échappé par hasard à la coagulation a pu arriver jusqu'à l'animal en expérience. Pourtant Péron et Le Damany ayant entrevu ces causes d'erreurs ont essayé d'y remédier en injectant le caillot et le liquide. C'est ce qui explique leurs succès beau-

coup plus nombreux que ceux de leurs prédécesseurs.

André Jousset (1) va plus loin et dans des études qui précèdent l'inoculation, il a démontré que le caillot (base de la méthode) est le seul élément utile pour l'inoculation. Dans ses expériences il n'a inoculé exclusivement que le caillot. Nous-même avons pu nous rendre compte de la justesse de son dire. Dans l'observation II nous avons injecté la fibrine correspondant à 50 centimètres cubes séparée complètement du liquide et nous avons obtenu un résultat positif. Nous pourrions multiplier les exemples, mais cette énumération pourrait paraître fastidieuse, et nous renvoyons aux observations qui confirment presque toutes ce que nous venons de montrer.

Nous devons ajouter toutefois que dans bien des cas l'inoculation ne donne pas de résultat, alors que le caillot semble virulent. Cela est dû, semble-t-il, à la présence d'une quantité plus ou moins considérable de liquide. Il n'est pas invraisemblable en effet de penser que ce liquide puisse jouir de propriétés immunisantes qui quelquefois contrarient l'activité tuberculigène du caillot. Péron a pu le constater plusieurs fois. Nous-même avons pu nous en convaincre par des expériences sur lesquelles nous nous proposons de revenir plus tard.

§ III. — Toxicité.

En ce qui concerne la toxicité nous trouvons dans les

(1) André JOUSSET. *Loc. cit.*

travaux précédents des résultats encore plus discordants. Quelquefois même ils sont absolument paradoxaux. Lorsqu'on eut commencé à pratiquer l'inoculation du liquide aux animaux pour chercher à en reconnaître la nature tuberculeuse, on en vit un certain nombre qui mouraient très rapidement sans présenter aucune lésion. Les expérimentateurs ne tentèrent point d'expliquer ce phénomène, considérant que c'était un insuccès pour leur méthode puisque l'animal n'avait pas été tuberculisé. Mais peu à peu on voulut donner une explication de ces accidents, et dans les observations nous voyons qu'ils sont attribués à l'intoxication, mais sans en donner aucune raison. MM. Debove et Renault partant d'une autre idée pensèrent que cette toxine n'était autre qu'une substance analogue à la tuberculine. Ils essayèrent de montrer qu'elle possède des propriétés identiques, et que la toxine des épanchements tuberculeux n'est pas autre chose qu'une tuberculine naturelle, alors que celle de Koch est obtenue artificiellement par les cultures.

Nous leur objecterons que ceci n'est qu'une hypothèse car les faits rapportés par eux sont loin d'être concluants.

D'abord la tuberculine n'a jamais été isolée, ce qui a pu être fait pour beaucoup d'autres toxines. Puis ils se sont principalement appuyés sur ce fait que l'injection de liquide pleurétique de même que l'injection de tuberculine amenait une élévation thermique. Malheureusement chez les tuberculeux, l'instabilité de la température, bien connue aujourd'hui, fait tomber cet argumentation.

Il est facile de provoquer un mouvement fébrile chez un de ces malades avec une substance quelconque.

Pour prendre un exemple, nous savons que depuis longtemps le P^r Hutinel a vu la fièvre survenir après une simple injection d'eau salée. Cet auteur avait même voulu instituer une méthode de diagnostic de la tuberculose chez les nourrissons basée sur cette particularité. Il est une autre raison pour ne point ranger la tuberculose dans la classe des toxines, c'est celle-ci. Nous avons vu, soit dans les observations antérieures, soit par nous-même qu'il n'y a aucune proportion entre le résultat acquis (mort des animaux), et la dose nécessaire pour arriver à ce résultat. Ceci est contraire aux lois générales de la toxicologie qui veulent une proportionnalité régulière entre la dose inoculée et le résultat produit. Ici rien de pareil. Pour certains liquides 60 centimètres cubes de sérosité sont insuffisants pour tuer un cobaye, alors que 15 centimètres cubes et même moins peuvent amener la mort de l'animal. Courmont va même plus loin. Il prétend qu'une dose massive de liquide pleurétique ne cause aucun malaise au cobaye alors que le même liquide injecté par centimètres cubes plusieurs jours de suite peut amener la mort. Nous devons avouer que, quelque paradoxale que paraisse cette théorie, nous avons été témoin nous-même de faits absolument analogues. Aussi, cherchant à les interpréter autant que faire se peut, nous disons que cette soi-disant toxine se comporte plutôt comme le ferait un ferment, hypothèse basée sur la propriété principale des ferments qui les fait échapper complètement aux lois de la dosimétrie.

§ IV. — **Cytologie.**

Nous devons tout d'abord rendre hommage au grand mérite de MM. Widal et Ravaut. Ils nous ont ouvert une voie nouvelle dans laquelle une foule d'expérimentateurs distingués est entrée après eux, qui a déjà beaucoup donné, mais qui, nous en sommes certains, donnera plus encore, à mesure que les recherches se poursuivront, que les méthodes se perfectionneront et qu'un usage quotidien en montrera toutes les ressources. Ce qu'on peut reprocher à ceux qui ont usé du cyto-diagnostic, jusqu'à présent, c'est qu'ils se sont beaucoup plus occupé de la qualité que de la quantité des cellules contenues dans un épanchement pleurétique et en particulier des proportions respectives des diverses variétés de leucocytes. Les expériences que nous avons entreprises nous ont montré que la numération de tous ces éléments avait une réelle importance et pouvait donner des indications au point de vue de la marche et du pronostic de la maladie, mais dans le présent travail nous n'envisagerons la numération cellulaire que dans ses rapports avec la virulence de l'exsudat vis-à-vis du cobaye. •

§ V. — **Fibrine.**

Cette partie de la question a été, nous n'hésitons pas à le dire, ou par trop négligée, ou mal étudiée jusqu'à

ces derniers temps. Dans bien des travaux on ne mentionne pas la présence de la fibrine dans un liquide pleurétique, ou lorsqu'on le fait, c'est d'une manière vague, généralement avec cette mention : liquide très ou peu fibrineux. C'est une erreur, d'après nous, de ne point avoir cherché à doser d'une manière précise la fibrine contenue dans un épanchement, car au point de vue expérimental, le seul auquel nous nous soyons placé, elle a son importance. Une des raisons que donne Ravaut pour ne pas peser la fibrine, c'est que cet examen est très difficile à faire, parce que, lorsqu'elle n'est pas abondante « elle se coagule sous forme de petits filaments extrêmement nombreux ». A ceci nous répondrons que dans notre observation III, aux trois ponctions nous avons trouvé respectivement 0^{gr},040, 0^{gr},050 et 0^{gr},050 et que malgré cette très petite quantité le caillot était compact et non en filaments. Quant à sa méthode qui consiste à mesurer *à vue d'œil* le volume du coagulum obtenu en défibrinant le liquide, et à comparer entre eux les résultats obtenus avec des épanchements différents, nous la considérons comme essentiellement infidèle et incapable de donner un résultat même aproximatif. Notons en passant une affirmation erronée du même auteur pour lequel la coagulation se fait selon lui 20 minutes après la ponction, et même dans certains cas en 8 à 10 minutes. Ce n'est, le plus souvent, qu'au bout de quatre jours et même quelquefois plus qu'on peut considérer la coagulation comme parfaite et définitivement achevée. Des pesées successives échelonnées de 24 en 24 heures témoignent de cet accroissement du caillot. D'autre part

nous verrons plus loin combien ce caillot est peu stable. De même nous ne sommes pas de son avis quand il considère comme inexact le dosage par pesée sous prétexte que « en les recueillant (les filaments de fibrine) on arrêterait d'autres éléments ».

Nous ferons remarquer tout d'abord que les différences pondérales dues aux éléments blancs emprisonnés dans la fibrine, les seuls qui résistent aux lavages du caillot puisque les rouges disparaissent après cette opération, sont absolument négligeables vu le petit nombre de leucocytes restants et que de plus les expériences étant faites *toujours dans les mêmes conditions*, les résultats sont absolument comparables entre eux.

Il y a néanmoins une cause d'erreur qui a échappé aux auteurs précédents et qui, lorsqu'on l'ignore, donne inévitablement à l'expérimentateur des inexactitudes dans les pesées.

M. André Jousset (1) fait remarquer, en effet, « que le dosage de la fibrine est délicat parce qu'il exige des délais de coagulation toujours identiques (4 à 8 jours après l'extraction) en deçà desquels on serait exposé à délaissier une partie de la fibrine, celle-ci mettant quelquefois plusieurs jours à se former et au delà desquels on s'expose à en perdre du fait de la fibrinolyse. Les liquides recueillis aseptiquement, et, laissés en vases clos, pour peu que la température soit légèrement élevée, se *décoagulent à la longue* ».

(1) André JOUSSET. *C. R. Soc. biol.*, 9 juin 1906.

Au point de vue des rapports entre la fibrine et les éléments cellulaires, globules rouges et blancs, Ravaut indique que les liquides très fibrineux sont également très riches en hématies et en leucocytes. Il ne nous a pas paru qu'il en fut toujours ainsi. Dans notre observation III nous trouvons 3600 globules rouges et 1400 globules blancs par millimètre cube pour 0^{gr},040 de fibrine, alors que dans l'observation I, nous voyons à la troisième ponction 1600 globules rouges et 2000 globules blancs pour 1^{er},35 de fibrine par litre. Nous pourrions citer de nombreux exemples analogues témoignant de la discordance absolue des chiffres représentant la fibrine et les cellules (1).

Péron, dans des recherches de même ordre, a songé à utiliser la fibrine contenue dans un épanchement pour en reconnaître la nature et spécialement pour y déceler la tuberculose.

Nous ne pouvons le suivre sur ce terrain. Tout ce qu'il est permis de dire en ce moment, c'est que depuis longtemps on sait qu'une pleurésie franchement inflammatoire et phlegmasique comporte un pronostic bénin au point de vue clinique. Or, c'est implicitement reconnaître que le liquide de ces pleurésies est phlegmasique, donc fibrineux. Mais d'une part aucun dosage précis n'a été effectué en ce sens, et en outre il n'y a aucun rapport entre la virulence d'un épanchement pour l'homme, son pronostic clinique et la virulence *vis-à-vis du cobaye*.

(1) Le tableau synoptique, p. 66, sera d'ailleurs encore plus instructif.

Celle-ci est quelque chose de très particulier, et c'est le seul point dont nous avons à nous occuper ici.

Il était donc indispensable de refaire, ou plutôt de faire ce travail et pour cela d'instituer des expériences propres à nous conduire au but que nous nous sommes proposé.

§ VI. — **Agglutination.**

Nous n'avons pas à discuter, ni à critiquer les travaux de M. P. Courmont, qui ne rentrent pas dans le cadre de cette étude. Constatons, cependant, qu'ils nous paraissent devoir être généralement admis. En ce qui concerne le séro-pronostic en particulier, nous tenons de M. André Jousset (communication orale) qu'il a pu en vérifier le bien fondé dans une vingtaine de cas.

CHAPITRE III

RECHERCHES PERSONNELLES

§ I. — Bactériologie.

Pour étudier, au point de vue bactériologique, les pleurésies, objet de ce travail, et pour en découvrir la nature tuberculeuse, nous nous sommes servi de deux méthodes. La recherche directe ou bactérioscopie et la recherche indirecte ou méthode des inoculations. En menant de front les expériences faites de ces deux manières nous avons pu contrôler les résultats obtenus avec la bactérioscopie par l'inoculation, et nous avons pu éviter ainsi un certain nombre de causes d'erreur qui auraient faussé notre expérimentation et qui nous eussent conduit à des conclusions absolument erronées.

A. RECHERCHE DIRECTE. BACTÉRIOSCOPIE. — Depuis la mise en œuvre de l'inoscopie, ce chapitre pourrait être considéré comme clos, mais de nombreuses critiques ayant été formulées à l'égard de ce procédé, il nous a semblé nécessaire de rechercher ce qu'elles avaient de fondé, et nous avons contrôlé tous les résultats qu'elle nous a fournis, par l'inoculation au cobaye.

a. Technique de l'inoscopie. — Nous ferons remarquer à ce sujet quelques particularités sur lesquelles M. André Jousset n'a peut-être pas, à notre sens, suffisamment insisté, ce qui a pu injustement discréditer sa méthode auprès de techniciens peu soigneux.

M. Jousset recommandait au début de prélever le maximum de liquide possible. Dans toutes nos recherches nous nous sommes aperçus que 50 centimètres cubes suffisent largement, et que lorsque l'inoscopie était négative à cette dose elle l'était également avec 250 centimètres cubes ou 500 centimètres cubes. Voici quelle a été notre manière de procéder.

Pour faire la ponction nous nous servons d'une seringue du P^r Debove, de la contenance de 50 centimètres cubes. Nous voyons en effet un grand avantage à ne point avoir un récipient par trop grand qui serait gênant pour prélever les quantités voulues dans les inoculations, et qui par suite du transvasement inévitable nous exposerait à infecter le liquide. Cette seringue communique par un ajutage en caoutchouc avec une aiguille en platine iridié de gros calibre construite spécialement pour cet objet par M. Galante. La seringue et son ajutage sont très soigneusement stérilisés par l'ébullition, et l'aiguille rougie à la flamme d'une lampe à alcool, nous recueillons le liquide dans de gros tubes à essais de contenance variable, mais nous faisons en sorte que la hauteur du liquide ne dépasse guère le milieu du tube. Ils sont bouchés à l'ouate, et ont été préalablement stérilisés dans un four Pasteur, comme cela se pratique pour les tubes à bouillon. Ajoutons que la région

dorsale du malade où se fait la ponction est soigneusement savonnée avec une brosse, puis lavée à l'alcool et à l'éther. Nous évitons l'emploi du sublimé ou d'un antiseptique quelconque ce qui pourrait fausser les résultats. Du reste cette pratique nous a toujours parfaitement réussi, et jamais nous n'avons vu survenir d'infection opératoire du côté de la plèvre ou de contamination du liquide prélevé. Le liquide une fois recueilli, on place les tubes verticalement dans un porte tube quelconque et on attend souvent quelques heures, quelquefois plusieurs jours que la coagulation soit complète. Il nous est même arrivé ce fait, qui du reste n'est pas très rare, de voir un nouveau coagulum secondaire se former avant le liquide déjà séparé du caillot. Une fois la coagulation *complète* obtenue il s'agit de détacher le caillot qui est adhérent au verre, mais *en évitant absolument de troubler le liquide*. Pour le faire on roule lentement et avec précaution le tube placé entre les deux mains, et on lui imprime un léger mouvement de va-et-vient. On s'assure enfin qu'il n'y a pas trace de cellules dans le liquide en regardant s'il ne s'y est pas formé d'ondes soyeuses. Puis on place sur un entonnoir en verre stérilisé une compresse bouillie. On jette sur cette compresse le caillot et on laisse égoutter une heure au moins, en ayant soin de replier les quatre coins de la compresse les uns sur les autres par-dessus le caillot de manière à éviter que les poussières ne viennent se déposer à sa surface. Lorsqu'il ne reste plus de liquide dans le caillot on trempe la poche formée par la compresse dans un verre d'eau stérile ou même on verse sur la surface de la compresse

une certaine quantité d'eau qui filtrant nettoie la fibrine au travers de la toile et s'échappe par la partie inférieure de cette compresse. On laisse égoutter de nouveau et on racle la surface de la compresse à l'aide d'une spatule en platine préalablement flambée, de manière à collecter tous les fragments fibrineux, et on les fait tomber dans un flacon de 50 centimètres cubes à large goulot, bouché à l'émeri. On y verse suivant l'importance du caillot 10 à 30 centimètres cubes de suc gastrique, artificiel. On porte le tout au bain-marie à 50°.

Si le caillot est par trop gros il est indispensable de le morceler avec des ciseaux comme l'a indiqué Bonardi (1). On peut dans ces conditions obtenir une dissolution en moins d'une heure, quelquefois même en *quelques minutes seulement*. Puis on centrifuge immédiatement. Il arrive quelquefois que les préparations se décollent. Il est facile d'éviter cet inconvénient en ajoutant au mélange digéré avant de le centrifuger quelques gouttes de la sérosité qu'on aura mises de côté au moment de la séparation de la fibrine et du caillot. Une fois la dessiccation obtenue, et avant de colorer, il est bon de bien laver la préparation avec de l'eau distillée. Pour colorer nous avons abandonné la méthode de Gabbet qui a donné lieu à des critiques et nous avons repris la vieille méthode de Ziehl-Nelsen. Notons en passant qu'il vaut mieux ne pas trop décolorer par l'acide nitrique, car on risquerait de laisser échapper quelques bacilles.

Ces restrictions une fois faites, hâtons-nous de dire

(1) B. BONARDI. *Gaz. deg. Osped. di Milano*, 1904, XXV, 925-928.

que la méthode nous a paru excellente. Il ne pouvait en être autrement, étant donnée l'excellence du principe sur lequel elle est basée.

b. Résultats fournis par l'inoscopie. — Examinons maintenant les résultats obtenus :

OBS. I. — *1^{re} ponction.* — L'inoscopie sur 5 centimètres cubes est positive.

Or le cobaye *a*, auquel nous avons injecté 5 centimètres cubes du liquide avec caillot correspondant, meurt tuberculeux (ganglion caséeux ; granulations sur l'épiploon ; granulations sur l'intestin).

2^e ponction. — L'inoscopie est encore ici positive.

Le cobaye *a* auquel on a injecté 1 centimètre cube de liquide avec la fibrine, présente des lésions tuberculeuses non équivoques (foie avec série de nombreuses granulations ; rate petite, jaune, nettement tuberculeuse).

Au cobaye *e*, nous avons inoculé deux fois 10 centimètres cubes de liquide avec la fibrine. Nous trouvons encore un résultat positif (chancre au point d'inoculation ; trois ganglions dont un caséeux).

3^e ponction. — L'inoscopie est négative à une faible dose. Nous n'avons trouvé aucune lésion tuberculeuse chez les animaux en expérience inoculés avec une dose correspondante.

OBS. II. — L'inoscopie est positive.

Le cobaye *d* meurt avec deux ganglions tuberculeux à gauche et des granulations sur le poumon droit.

Quant au cobaye *f*, il porte dans l'aîne gauche deux gros ganglions caséeux.

OBS. III. — *1^{re} ponction.* — L'inoscopie sur 50 centimètre cubes est positive.

Aussi voyons-nous sur le cobaye *a*, à l'aîne gauche, un ganglion tuberculeux.

De même le cobaye *b* présente au point d'inoculation un ganglion tuberculeux.

Même lésion chez le cobaye *c*.

Enfin les cobayes *d* et *l* ont une tuberculose généralisée.

2^e ponction. — L'inoscopie est positive sur 5 centimètres cubes.

Le cobaye *b* meurt ayant un gros ganglion au point d'inoculation et un autre dans le bassin, tous les deux tuberculeux.

3^e ponction. — L'inoscopie est positive sur 50 centimètres cubes.

Chez le cobaye *d*, nous trouvons à l'autopsie, au point d'inoculation un ganglion gros comme une noisette, légèrement crémeux, un autre ganglion dans le bassin à gauche caséeux mais non ramolli. Ils sont tous deux tuberculeux.

Le cobaye *f* a un ganglion au point d'inoculation entièrement caséeux et ramolli; une rate petite, nettement tuberculeuse; quelques granulations sur les deux poumons.

Obs. IV. — L'inoscopie est positive.

Le cobaye *g* présente à l'autopsie, dans l'aîne droite, trois ganglions nettement caséeux. La rate est grosse et couverte de petites granulations. Dans le bassin un ganglion tuberculeux.

Obs. V. — L'examen inoscopique n'a pas été fait.

Obs. VI. — L'inoscopie sur 50 centimètres cubes donne un résultat positif.

Chez le cobaye *f* on trouve à gauche deux ganglions caséeux. Le foie est couvert de granulations. La rate et le poumon sont tuberculeux.

Enfin le cobaye *g* présente comme lésions : à droite un gros ganglion caséeux, une rate tuberculeuse, et dans le bassin, à droite, un ganglion tuberculeux.

Un premier point est donc acquis, c'est que toujours, lorsque le liquide est tuberculigène, l'inoscopie se montre positive. Jamais par contre lorsqu'elle est négative.

tive, on n'obtient de résultats sur le cobaye. Cela suffit à juger la *valeur* de la méthode.

En outre, il n'y a aucune corrélation absolue entre le nombre de bacilles tuberculeux indiqués par le microscope et le résultat chez l'animal. Il est certain que les pleurésies secondaires fournissent quelquefois des amas bacillaires énormes, et qu'elles tuberculisent très facilement le cobaye, nous en prendrons comme exemple l'observation III, mais on peut trouver des pleurésies riches en bacilles et à peine virulentes, témoin l'observation II de ce travail. Il est même intéressant de constater que l'inoscope peut donner des résultats là où l'inoculation a échoué. Ainsi dans l'observation IV on obtient par l'inoscopie un résultat positif avec 20 centimètres cubes alors que l'inoculation est négative à cette dose, et qu'il faut arriver à 50 centimètres cubes pour tuberculiser le cobaye. Ceci donne la mesure de la *sensibilité* de la méthode supérieure dans certains cas à l'inoculation au cobaye, puisqu'une dose très minime peut suffire, ce qui est le cas par exemple lorsqu'on fait une simple ponction exploratrice de quelques centimètres cubes.

Mais l'inoscopie nous fournit d'autres indications très précieuses, elle nous montre également la morphologie des bacilles. Or on peut de leur aspect inférer avec une exactitude suffisante de leur pouvoir tuberculisant. Voici ce que nous avons observé.

Il n'y a aucun rapport entre le nombre des bacilles que décèle l'inoscopie dans les exsudats séro-fibrineux tuberculeux, et la virulence de ces épanchements. Il est donc impossible d'avoir par l'examen microscopique

aucune donnée sur la dose nécessaire et suffisante à injecter aux animaux pour les tuberculiser, ce qui serait si important à connaître dans la pratique. Au contraire la morphologie bacillaire peut nous donner certaines indications.

Généralement les liquides contenant des bacilles granuleux, moniliformes formant des séries de grains, analogues à ceux qu'on rencontre dans les vieux crachats, produisent facilement des lésions tuberculeuses chez les cobayes et quelle que soit la dose. Au contraire, les liquides renfermant des formes à structure homogène comme celles décrites par Courmont, ou comme les formes qu'on rencontre dans les jeunes cultures, ont beaucoup de peine à tuberculiser le cobaye, ou même ne le tuberculisent pas du tout (voir planches).

B. RECHERCHE INDIRECTE. INOCULATIONS. — La seconde méthode, à laquelle nous nous sommes adressé pour déceler la nature tuberculeuse des pleurésies séro-fibrineuses, est la méthode des inoculations.

Il n'est pas inutile, croyons-nous de donner quelques détails sur la technique que nous avons employée car elle diffère un peu de celle à laquelle on a généralement recours.

Bien que nous ayons donné plus haut le mode opératoire pour faire la ponction il nous semble nécessaire d'y revenir en ajoutant quelques détails.

La région où l'on va enfoncer l'aiguille étant aseptisée soigneusement, comme nous l'avons indiqué, l'opérateur tenant l'aiguille de la main droite, et main-

tenant l'intermédiaire en caoutchouc de la main gauche, enfonce cette aiguille au point voulu; cependant que l'aide maintient la seringue. Ce premier temps exécuté, l'opérateur reprend la seringue et aspire très lentement le liquide. Lorsqu'elle est complètement remplie, ce dont on s'assure par la position du piston qui vient butter contre la monture supérieure de la seringue, on place sur l'intermédiaire en caoutchouc une pince à forci-pression de manière à oblitérer complètement le calibre du tube en caoutchouc. L'aide, pendant ce temps, a flambé l'extrémité supérieure du tube où doit être versé le liquide et le bouchon de coton qui le ferme, et enlevant ce bouchon il présente l'ouverture de ce tube afin que l'opérateur puisse y verser doucement le liquide ponctionné, en poussant le piston jusqu'au bas de sa course. Ceci fait l'aide flambe l'extrémité ouverte du tube, remet le bouchon d'ouate flambé également. Il est indispensable à partir de ce moment de tenir le tube bien verticalement pour éviter que le liquide ne mouille le bouchon, et par cela même n'amène aucune déperdition de la fibrine contenue dans la partie de la sérosité qui aura été retenue par l'ouate.

Les tubes qui doivent contenir le liquide sont des tubes à essais de différentes grandeurs. Leur contenance varie de 10 à 200 centimètres cubes. Il est nécessaire en effet qu'ils aient une capacité telle que la sérosité ne dépasse pas en hauteur la moitié de leur longueur.

Une fois le contenu de la seringue vidé dans le tube, on recommence de la même manière jusqu'à ce qu'on ait obtenu la quantité voulue des diverses doses à injecter.

Dans toutes nos expériences, nous avons recueilli les quantités suivantes de liquide pour faire nos inoculations : 1 centimètre cube (sauf à la première ponction de l'observation I), 5, 10, 20 et 50 centimètres cubes. Laisant le liquide au repos pendant deux ou trois jours, il se forme un caillot qui après décollement gagne le fond et au-dessus duquel surnage le sérum. C'est ce caillot et ce sérum que nous avons injectés aux cobayes, l'un dans l'aîne, l'autre dans l'aîne opposée. Et ici une remarque s'impose. La coagulation faite laisse une quantité de sérum inférieure à celle du liquide placé dans le tube. Ainsi sur 5 centimètres cubes d'un épanchement, il ne reste quelquefois que 4 centimètres cubes de sérosité, et sur 50 centimètres cubes, 40 centimètres cubes de liquide. Ceci du reste varie avec chaque pleurésie.

Pour faire les inoculations nous nous sommes servi de la seringue du P^r Debove, construite par M. Galante. Elle est beaucoup plus facile à nettoyer et à aseptiser que toutes celles qu'on a préconisées jusqu'à ce jour. Avant chaque injection, nous la faisons bouillir 15 minutes environ, alors que l'injection terminée elle subissait une ébullition égale. Quant aux aiguilles en platine iridié et de gros calibre, elles étaient rougies à la lampe. Pour faire passer le liquide du tube où il avait été recueilli dans la seringue, tantôt (pour les petites doses) nous aspirions liquide et fibrine directement, tantôt lorsque le caillot de fibrine était trop gros nous décantions le liquide dans un verre stérile et nous faisons tomber la fibrine dans un autre verre stérile. Si le caillot était trop

volumineux nous le morcelions comme l'indique Bonardi (1) à propos de l'inoscopie et pour en permettre l'aspiration nous le mélangions à une certaine quantité de sérum physiologique stérilisé. Avec cette manière de faire nous n'avons eu parmi les très nombreux cobayes inoculés qu'une seule fois de l'infection d'origine opératoire, et encore nous ne sommes pas sûr qu'elle soit due à ces manipulations.

Il y a peu de temps encore, on avait l'habitude d'inoculer la fibrine ou le liquide dans le péritoine. Nous n'avons pas eu recours à ce procédé. L'injection dans l'aine en effet a de grands avantages sur celle faite dans le péritoine, avantages qui ont été longuement étudiés par M. André Jousset dans une savante étude parue il y a quelques années (2).

Rejetant, en effet, les procédés de Baumgarten, de Thal et Nesterow, de Galtier et de Bang, il a démontré que l'injection péritonéale était bien inférieure à l'injection sous-cutanée.

« Le tissu cellulaire sous-cutané, dit-il, est tout aussi facile d'accès, aussi capace, plus résistant aux souillures accidentelles que le péritoine, il présente, en outre, des garanties de certitude et de sensibilité que n'offre pas la séreuse abdominale. » Passant alors en revue les inconvénients de l'injection péritonéale, il montre que l'évolution tuberculeuse étant souvent fort lente à se faire on ne peut suivre dans cette cavité comme on

(1) B. BONARDI. *Loc. cit.*

(2) André JOUSSET. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1904, t. VI, p. 901.

peut le faire dans l'aine les phases de l'infection et on s'expose à sacrifier l'animal avant qu'aucune lésion ait eu le temps de se produire. De là une cause d'erreur grossière qui fausse tous les résultats. De plus l'animal vient-il à mourir, « la recherche de lésions minimes dans tous les replis de la séreuse péritonéale, même au niveau des ganglions prévertébraux ou de l'épiploon, régions initialement prises, n'est pas toujours facile. Lorsque ces lésions sont constatées, on ne sait pas toujours si elles doivent être rapportées à l'injection expérimentale, ou à une contamination accidentelle par les voies digestives antérieure ou postérieure à l'inoculation, contamination toujours à redouter dans les laboratoires. »

Bien au contraire avec l'inoculation sous-cutanée ces incertitudes disparaissent. On peut suivre en quelque sorte pas à pas « par la vue et par le palper » la progression des lésions. Et lorsqu'on se trouve en face d'un ganglion tuberculeux à peine augmenté de volume, ce qui arrive dans les formes d'adénite discrète, qui pourrait passer inaperçu dans toute autre région, un examen attentif de cette portion limitée qu'est l'aine permet toujours la découverte de cette lésion, quelque minime qu'elle soit. En résumé les investigations sont très simplifiées puisque l'on sait exactement où doit se trouver la lésion tuberculeuse.

Il conclut en disant « que l'inoculation sous-cutanée et spécialement l'inoculation inguinale unilatérale, qui amène chez les cobayes une *scrofule expérimentale*, lui paraît être le meilleur mode d'introduction des

germes tuberculeux, et pour la révélation des tuberculoses minima, la lésion locale qu'elle produit tout d'abord et quelquefois exclusivement, sans généralisation consécutive, offre toutes les garanties désirables ».

Il faudrait pouvoir citer en entier ce remarquable travail auquel on a cherché à faire quelques objections, mais ces objections péchant par la base l'auteur les a victorieusement réfutées et nous avons pu par nous-même nous convaincre de la certitude, et de la sensibilité, en un mot de l'excellence de sa méthode.

Quant à l'existence de la scrofule du cobaye, affirmée par M. A. Jousset, niée par nombre d'auteurs, elle nous paraît évidente et l'on n'a qu'à se reporter à nos protocoles d'autopsie pour voir combien la localisation inguinale de la tuberculose, sans généralisation aucune, est un fait fréquent.

Dans bien des cas nous avons été obligé, lorsqu'il s'agissait de grandes quantités de liquide, de fractionner les doses, car souvent, et il est malheureusement impossible de le prévoir, une très petite quantité amène la mort rapide de l'animal par intoxication.

Il est important de séparer aussi complètement que possible la fibrine du liquide. En effet il n'est pas invraisemblable que le liquide puisse jouir de propriétés immunisantes, de sorte que, s'il est injecté, même en très minimes proportions en même temps que la fibrine, il semble contrarier les effets de l'inoculation. En voici un exemple. Dans l'observation IV, nous avons injecté au cobaye *g* la fibrine de 50 centimètres cubes plus 1 centimètre cube de sérum, il nous a donné des lésions

tuberculeuses très nettes. Au contraire le cobaye *h* qui avait reçu outre la fibrine de 50 centimètres cubes environ 40 centimètres cubes de liquide n'a présenté aucune lésion.

En aspirant la fibrine dans la seringue, il faut s'assurer qu'il n'en reste aucune parcelle dans le verre où on l'a morcelée, car il est indispensable d'injecter toute la fibrine, si l'on veut être sûr d'inoculer tous les bacilles et de ne pas modifier les doses qui servent de base principale à l'appréciation de la virulence.

Dans ces inoculations ce dont il faut avant tout tenir compte c'est de la dose. Déjà Eichorst avait vu sa statistique de succès augmenter considérablement (de 9 à 65 pour 100) lorsqu'il éleva la dose de 1 à 15 centimètres cubes. Nous même avons pu nous rendre compte de ce fait. Dans l'observation IV, 1 centimètre cube ne tuberculise pas alors qu'avec 50 centimètres cubes nous obtenons une tuberculose locale et générale. De même l'observation VI est aussi instructive puisque avec 1 centimètre cube nous n'obtenons rien alors qu'avec 50 centimètres cubes nous avons deux cobayes nettement tuberculeux.

Mais nous dira-t-on, pourquoi avoir commencé les inoculations par 1 centimètre cube puisqu'il faut des doses relativement élevées pour obtenir un résultat positif? C'est que la virulence variant, nous pourrions presque dire avec chaque épanchement, il est indispensable de commencer par de très petites quantités.

Le cobaye *a* de la deuxième ponction de l'observation I devient tuberculeux avec 1 centimètre cube de liquide;

le cobaye *a* de la première ponction, dans la même observation, meurt tuberculeux avec 5 centimètres cubes et dans l'observation IV, il faut 50 centimètres cubes pour obtenir des lésions. Comme le nombre des bacilles trouvés par l'inoculation ne nous donne aucune indication sur la virulence du liquide, il est impossible, à priori, de supputer quelle sera la dose nécessaire pour tuberculiser le cobaye. Il est donc indispensable de commencer les inoculations par la plus petite quantité possible.

Pour en finir avec la technique, donnons un aperçu rapide de la manière dont ont été faites ces inoculations.

Le tube qui contient liquide et caillot doit être flambé à la lampe avant qu'on ne l'ouvre. Cette opération faite, on verse dans un verre stérile le liquide et la fibrine si la quantité est peu considérable (dans ce cas même on peut directement introduire l'aiguille dans le tube). S'il y a trop de liquide pour que l'injection puisse se faire en une fois, on aspire seulement la quantité voulue et on rebouche le tube avec son coton après les avoir préalablement passés à la flamme d'un bec Bunsen.

Dans ce dernier cas, on n'inoculera la fibrine que lorsqu'il ne restera plus de liquide. Il faut avant tout dans ces manipulations agir avec grande douceur pour éviter de provoquer l'effritement du caillot qui se produit quelquefois.

Notons en passant que ce caillot aura été décollé en faisant rouler le tube entre les mains, comme nous l'avons déjà indiqué plus haut. De l'aspiration du liquide dans la seringue nous ne dirons rien, mais pour la fibrine il se présente quelquefois des difficultés. Le caillot mor-

celé avec des ciseaux aseptiques ne peut être aspiré directement. Dans ce cas on verse dans le verre deux ou trois centimètres cubes de sérum physiologique aseptique. On peut même pour plus de commodité mélanger le sérum au caillot avant le morcellement. On aspire avec la seringue en ayant soin que les petites particules de fibrine ne restent pas sur la surface de l'aiguille, ce qui arrive quelquefois. Il est assez facile du reste d'éviter cet inconvénient en enfonçant l'aiguille jusqu'au fond du verre, de sorte que la fibrine est entraînée par les premières portions de liquide qui pénètrent dans la seringue et il est facile avec ce qui n'a pas encore été aspiré de recueillir les portions de fibrine restées sur la surface externe de l'aiguille ou sur les parois latérales du verre. Le cobaye préalablement pesé est maintenu par un aide. On dénude complètement de sous ses poils, le point où l'inoculation doit être faite, puis, on fait l'injection à la manière ordinaire. Nous avons dit pourquoi nous préférons l'inoculation dans l'aine, à celle dans le péritoine. Il faut pousser doucement le piston de la seringue de manière que le liquide ou la fibrine pénètre peu à peu dans les tissus. Lorsqu'on injecte le caillot, il faut maintenir la seringue verticale pour que la fibrine passe de suite, et imprimer à la seringue un léger mouvement rotatoire afin de décoller les portions du caillot qui pourrait adhérer aux parois latérales du verre. Avant de retirer l'aiguille on maintient le pouce et l'index de chaque côté de celle-ci, afin que lorsqu'on l'enlèvera il ne s'écoule pas de liquide par la plaie. Puis, comme presque tou-

jours le liquide soulève les tissus, on massera doucement avec la main droite cette bosse de sérosité afin que le liquide pénètre bien et qu'il n'ait pas de tendance à s'échapper. Une fois l'aiguille retirée, il est bon de tirer en arrière le piston de la seringue pour s'assurer qu'il n'est pas resté de fibrine. Au cas où cela se produirait, on l'injecte avec un peu de sérum physiologique.

Lorsqu'on a une grande quantité de liquide à inoculer, il est bon de ne pas dépasser à chaque inoculation 10 centimètres cubes. On risquerait ainsi d'intoxiquer rapidement le cobaye qui souvent peut mourir en 24 heures. De plus, dans ce cas, les inoculations autant que possible ne doivent être faites que tous les deux ou trois jours, selon l'état de l'animal.

Examinons maintenant les résultats.

OBS. I. — *1^{re} ponction.* — Nous avons commencé nos inoculations par 5 centimètres cubes. Nous n'avions en effet à ce moment aucune idée de la virulence des liquides pleurétiques, et comme les auteurs n'avaient obtenu des résultats qu'avec des doses plus fortes nous supposions que 5 centimètres cubes ne seraient pas suffisants pour tuberculiser le cobaye. Or le cobaye *a* a reçu le 21 février dans l'aîne gauche le caillot de 5 centimètres cubes + 2 centimètres cubes de sérosité et dans l'aîne droite 3 centimètres cubes de cette sérosité. Il est mort le 6 mars, ayant maigri de 150 grammes ; il était tuberculeux.

Au cobaye *b*, on a injecté le 21 février à l'aîne gauche, le caillot de 10 centimètres cubes + 3 centimètres cubes et demi de sérum. A l'aîne droite 6 centimètres cubes et demi de sérosité. Il meurt tuberculeux le 3 mars, ayant maigri de 130 grammes.

Chez les trois autres, il y a un amaigrissement notable, mais pas de lésion à l'autopsie.

Le liquide de cette pleurésie avait donc un pouvoir tuberculigène très accentué, puisque même avec 5 centimètres cubes, nous obtenons la tuberculose chez le cobaye *a*. Ajoutons que cette tuberculose est non seulement locale puisqu'il y a des ganglions, mais générale, l'intestin et l'épiploon présentant des granulations.

2^e ponction. — Le cobaye *a* a reçu le 11 mars dans l'aîne gauche, 1 centimètre cube de liquide avec sa fibrine. Il est mort le 12 mai, ayant maigri de 160 grammes. Ici encore la tuberculose est généralisée. Le foie et la rate contiennent de nombreuses granulations. Les trois cobayes, *b*, *c*, *d* qui ont reçu dans l'aîne gauche 5 centimètres cubes de liquide avec la fibrine correspondante, et le cobaye *d*, à qui on a injecté 10 centimètres cubes (liquide et fibrine) sont morts sans lésions, mais très amaigris.

Le cobaye *e* a été inoculé le 8 mars. A l'aîne gauche, liquide et fibrine de 10 centimètres cubes; le 10 mars on recommence de même avec 10 centimètres cubes de liquide et fibrine.

Il est mort le 20 mars, ayant maigri de 120 grammes. On trouve à l'autopsie une tuberculose purement locale (chancre et ganglions caséeux).

Le cobaye *f*, auquel on avait injecté le 18 mars dans l'aîne gauche 10^{cc},5 de liquide, et le 10 mars au même point, 20 centimètres cubes de sérosité plus la fibrine de 50 centimètres cubes; meurt le 22 mars sans lésions, son poids a diminué de 150 grammes.

Le liquide de cette seconde ponction a un pouvoir tuberculigène énorme, puisqu'il tue avec une tuberculose générale à la dose d'un centimètre cube de liquide seulement.

3^e ponction. — Les cobayes ne se tuberculisent qu'au-dessus de 10 centimètres cubes. Il semble donc que la virulence ait légèrement diminué de la 2^e à la 3^e ponction.

Obs. II. — Des trois cobayes *a*, *b*, *c*, le premier meurt accidentellement, chez les deux autres il n'y avait pas de lésions.

Le cobaye *d* reçoit le 3 mars dans l'aîne droite, 8 centimètres cubes de sérosité limpide, et la fibrine de 10 centimètres cubes dans l'aîne gauche. Il meurt le 14 mars ayant maigri de 190 gram-

mes. A l'autopsie nous trouvons une tuberculose locale et une tuberculose générale très peu importante (granulation sur le poumon droit). Le cobaye *e* meurt sans lésion. Mais chez le cobaye *f*, qui a reçu la fibrine de 50 centimètres cubes, et en trois jours 39^{cc},5 de sérosité, il y a deux ganglions d'aspect caséeux. Il a perdu 205 grammes de son poids.

Le cobaye *g* maigrit, mais ne présente aucune lésion à l'autopsie.

Ici le pouvoir tuberculigène est beaucoup moins grand. Il faut d'abord 10 centimètres cubes de liquide pour qu'il soit tuberculigène, et de plus il ne donne qu'une tuberculose locale, sauf au cobaye *d* qui a une très légère tuberculose pulmonaire.

Obs. III. — 1^{re} ponction. — Le cobaye *a* reçoit dans l'aîne gauche, le 27 mars, 1 centimètre cube de liquide avec sa fibrine. Il meurt le 19 avril, ayant perdu 60 grammes de son poids, avec un petit ganglion caséeux au point d'inoculation.

Le cobaye *b*, auquel on a inoculé dans l'aîne gauche le 27 mars, 5 centimètres cubes de liquide avec sa fibrine, meurt le 15 avril. Il a perdu 120 grammes. Petit ganglion tuberculeux au point d'inoculation.

Le cobaye *c* reçoit à l'aîne gauche, le 27 mars, 10 centimètres cubes de liquide et la fibrine correspondante. Il meurt le 15 avril, ayant maigri de 130 grammes. Il présente comme les deux premiers des ganglions tuberculeux au point d'inoculation.

Le cobaye *d* reçoit le 27 mars, la fibrine de 20 centimètres cubes dans l'aîne gauche. Il meurt le 8 août, ayant perdu 120 grammes. Tuberculose locale et générale.

De même le cobaye *e*, auquel on a injecté la fibrine de 50 centimètres cubes, meurt le 10 juin, ayant maigri de 190 grammes, avec une tuberculose locale énorme (3 gros ganglions caséeux), et une tuberculose générale non moins accentuée (rate, poumon, foie tuberculisés).

Cette première partie de l'observation est très intéressante. En effet, à mesure que la dose augmente, la tuberculose, d'abord locale, devient générale, de plus, chez les deux derniers cobayes on voit

que bien que ces deux formes s'y trouvent réunies, le cobaye *e*, qui a reçu la plus forte dose, présente des lésions bien plus considérables que le cobaye *d*. Donc aux doses croissantes, correspondent des lésions croissantes en étendue et en gravité.

2^e ponction. — Le cobaye *a*, qui a reçu 1 centimètre cube, meurt sans lésion.

Le cobaye *b*, à qui on a injecté 5 centimètres cubes de liquide avec sa fibrine le 3 avril, meurt le 24, ayant maigri de 220 grammes. Sa tuberculose est locale (ganglion, aine et bassin).

Les cobayes *c*, *d* n'ont aucune lésion à l'autopsie.

Le cobaye *e* reçoit avec la fibrine de 20 centimètres cubes un peu de liquide, le 3 avril. Il meurt le 10 avril, ayant perdu 130 grammes. Il n'a qu'un petit ganglion caséeux à l'aine gauche, point de l'inoculation.

Le cobaye *g* meurt sans lésion.

Le pouvoir tuberculigène a très sensiblement diminué. Alors que dans la première ponction nous trouvions d'abord une tuberculose locale, puis une tuberculose générale. Ici la lésion est purement locale. Puis il suffisait d'une dose de 1 centimètre cube pour tuberculer à cette première ponction, alors qu'ici 10 centimètres cubes sont nécessaires pour obtenir ce résultat.

3^e ponction. — Les cobayes *a*, *b* et *c* meurent sans lésion.

Il faut arriver au cobaye *d*, qui a reçu le 7 avril 10 centimètres cubes de liquide et la fibrine correspondante pour trouver une lésion tuberculeuse. Lésion du reste locale (ganglions à l'aine gauche, point d'inoculation et dans le bassin). Il a peu maigri (90 grammes).

Enfin négligeant le cobaye *e*, qui meurt sans lésion, nous arrivons au cobaye *d*, auquel on a inoculé le 7 avril la fibrine de 50 centimètres cubes et 5 centimètres cubes de liquide, et qui mourant le 1^{er} mai nous montre une tuberculose locale (ganglion caséeux à l'aine droite, point d'inoculation) et une tuberculose générale (granulations sur les poumons). Il a maigri de 180 grammes.

Cette observation est extrêmement instructive, car nous voyons

que le liquide de la première ponction tuberculise à toutes doses, mais de plus, que la gravité des lésions aussi bien locales que générales, lorsque ces dernières apparaissent, augmentent, nous dirons presque proportionnellement à la dose. Dans la seconde ponction le pouvoir tuberculigène a légèrement diminué, puisqu'il faut 5 centimètres cubes de liquide pour qu'il tuberculise. Il n'amène en outre que des lésions locales.

Dans la troisième, ce n'est que 10 centimètres cubes qui peuvent tuberculiser, et là encore la tuberculose est locale. Notons néanmoins qu'avec 50 centimètres cubes on a une légère tuberculose générale.

Il semble donc que la pleurésie de très tuberculigène l'est devenue moins, mais avec une tendance à la fin à le redevenir un peu plus. Et si l'on voulait représenter graphiquement ce pouvoir tuberculigène, on aurait une courbe qui après un maximum, par une chute brusque tomberait à un minimum et se continuerait ainsi avec une légère tendance à se relever à son extrémité. *Malgré ces variations en somme légères, on peut considérer la virulence dans son ensemble comme à peu près stable.*

OBS. IV. — Dans cette observation les petites doses ne tuberculisent pas. Il faut arriver au cobaye *g*, auquel on a injecté le 31 octobre la fibrine de 50 centimètres cubes, pour voir apparaître l'infection tuberculeuse. Il meurt le 19 décembre, ayant perdu 370 grammes. Il présente une tuberculose locale (3 ganglions caséux) et une tuberculose généralisée (granulations et rate).

OBS. V. — Aucun des cobayes n'est mort tuberculeux. Tout au plus pouvons-nous signaler une ébauche d'inflammation locale chez le cobaye *b*. Il n'est pas impossible que ce liquide put arriver à tuberculiser les animaux, mais il est vraisemblable qu'il eût été nécessaire pour cela d'inoculer à doses beaucoup plus fortes que celles injectées. Le pouvoir tuberculigène était donc très faible dans cette pleurésie.

OBS. VI. — Ici les doses au-dessous de 50 centimètres cubes ne nous donnent rien. Mais 50 centimètres cubes injectés aux cobayes *f* et *g* produisent des lésions. Le premier de ces animaux a reçu à l'aîne droite 10 centimètres cubes et demi de liquide le 19 novembre et le lendemain 20 centimètres cubes de liquide; ce même jour à l'aîne gauche la fibrine de 50 centimètres cubes. Il est mort le 7 janvier, ayant perdu 305 grammes de son poids et présentant une tuberculose locale et générale. Le second a reçu le 17 novembre dans l'aîne droite la fibrine de 50 centimètres cubes. Il meurt le 20 décembre ayant maigri de 260 grammes. A l'autopsie on ne trouve qu'une tuberculose locale.

Le pouvoir tuberculigène de cette pleurésie n'était donc pas très considérable.

De tous ces résultats nous pouvons conclure que le pouvoir tuberculigène des pleurésies est très inégal d'un malade à l'autre. Dans certains cas en effet, 1 centimètre cube de liquide suffit à amener des lésions comme dans l'observation III, alors que dans d'autres, l'observation V, même une dose de 50 centimètres cubes n'a pas tuberculisé l'animal. Et comme la plus ou moins grande quantité de bacilles n'a aucun rapport avec la valeur tuberculigène d'un liquide, il est à l'heure actuelle très difficile de prévoir la dose nécessaire pour obtenir des lésions tuberculeuses chez les animaux en expérience.

En outre nous pouvons de ces observations conclure que cette virulence comporte des degrés multipliés presque à l'infini.

§ II. — Virulence des liquides pleurétiques tuberculeux.

Dans cette question nous avons à nous occuper de trois éléments : la dose, la lésion, la durée de la survie. Tels seront les trois criteriums qui nous permettront d'apprécier le degré de virulence.

DOSE. — Elle a, comme nous l'avons vu, une importance extrême. Bien des auteurs ont échoué, parce qu'ils se servaient de doses par trop faibles. De plus un reproche qu'on peut en général adresser à tous les expérimentateurs qui se sont occupés de cette question, c'est qu'ils n'avaient point de méthode. Inoculant tantôt une très forte dose tantôt une très faible, ils obtenaient des résultats discordants. C'est pour cela que nous nous sommes servi de l'échelonnement, commençant par 1 centimètre cube pour finir à 50 centimètres cubes. Et néanmoins, malgré ces précautions, nous avons échoué une fois puisque dans l'observation V, nous n'avons obtenu aucune lésion chez nos animaux. Il est permis de supposer que dans ce cas, si nous avions pu aller jusqu'à 100 centimètres cubes, nous aurions bien probablement tuberculisé nos cobayes. En procédant comme nous l'avons fait, nous avons pu établir une échelle pour la virulence du liquide. Le liquide le moins virulent est celui que nous avons rencontré dans l'observation V. A aucune dose, même à 50 centimètres cubes, il n'a tuberculisé le cobaye. Les épanchements des observations IV et VI sont plus actifs puisqu'ils tuberculisent à 50 centimètres cubes. Ceux de l'observation II et de la troisième ponction de l'observation III le sont plus encore puisqu'ils amènent des lésions avec 10 centimètres cubes. Avec la première ponction de l'observation I et celle de l'observation III nous franchissons en quelque sorte un degré de plus : 5 centimètres cubes en effet sont tuberculigènes. Enfin la deuxième ponction de l'observation I et la première de l'observation III tuberculisent avec 1 cen-

timètre cube, ce que nous pouvons résumer par le tableau suivant :

Tuberculisation obtenue avec :	{	2 ^e ponction de l'observation I.	
1 c. c.	{	1 ^{re} — — —	III.
5 c. c.	{	1 ^{re} ponction de l'observation I.	
	{	2 ^e — — —	III.
10 c. c.	{	3 ^e ponction de l'observation I.	
	{	Liquide de l'observation II.	
	{	3 ^e ponction de l'observation III.	
50 c. c.	{	Liquide de l'observation IV.	
	{	—	VI.
Ne tuberculisant à aucune dose jusque et y compris 50 c. c.	{	Liquide de l'observation V.	

FORME DES LÉSIONS. — Mais la dose seule n'indique pas tout le degré de la virulence d'un épanchement. La lésion locale ou générale a aussi son importance. De deux liquides tuberculisant à doses égales, celui qui amènera les lésions les plus sévères, c'est-à-dire les plus généralisées, pourra être considéré comme étant le plus virulent. Prenons par exemple le cobaye *f* de l'observation II, et le cobaye de la première ponction de l'observation III. Ils ont reçu tous les deux 50 centimètres cubes de liquide pleurétique et se sont tous deux tuberculisés, mais les lésions sont absolument dissemblables. Chez le premier, on ne trouve que de petits ganglions caséeux; le second au contraire présente non seulement des ganglions énormes, mais une infection générale tuberculeuse. Le foie, la rate, les poumons sont tuberculisés. Il est donc bien évident que le liquide de l'observation III peut être considéré comme étant beaucoup plus virulent que l'autre. De même une pleurésie qui à toute dose donne des lésions générales sera beaucoup plus sévère

que celle qui ne donne ces lésions qu'avec une dose élevée. C'est ce qui fait que nous dirons que le liquide de la deuxième ponction de l'observation I qui tue le cobaye par tuberculose généralisée avec 1 centimètre cube sera beaucoup plus virulent que celui de l'observation IV, pour lequel il est nécessaire d'injecter 50 centimètres cubes afin d'obtenir le même résultat.

SURVIE. — Enfin la durée de survie est le troisième élément de mesure dont nous nous sommes servi. En effet à dose égale et à lésion égale le liquide qui tuera le plus rapidement le cobaye sera évidemment le plus virulent. Ainsi le liquide de la troisième ponction de l'observation III qui amène la mort par tuberculose locale et générale avec 50 centimètres cubes en 23 jours sera plus virulent que celui de l'observation II qui avec une même dose et des lésions identiques mettra 52 jours à tuer l'animal en expérience.

Évidemment cette distinction est un peu schématique et nous convenons qu'elle exigerait pour se rapprocher de la vérité idéale un nombre considérable d'inoculations afin de prendre des moyennes, mais elle constitue déjà un mode de mesure précieux qui sera peut-être applicable un jour à la clinique.

Nous avons fait abstraction des morts par toxicité ; il eût été intéressant en effet d'apprécier cette toxicité et de rechercher la quantité de liquide minima nécessaire pour tuer le cobaye. Mais à ce point de vue, il y a une telle irrégularité dans la marche des expériences qu'il nous est impossible, dans l'état actuel des choses, de

formuler une conclusion étant donnée l'apparence paradoxale déjà signalée de certains résultats (Voir chap. II). Cependant la toxicité d'un liquide nous a paru constante pour un malade déterminé et se poursuivant pour toutes les ponctions. En résumé à chaque malade correspond un liquide tantôt tuberculigène, tantôt toxique, mais dont les propriétés nocives restent généralement identiques pour chaque sujet considéré.

§ III. — Cytologie.

Pour tirer une conclusion vraie et apprécier la virulence d'après la quantité des éléments cellulaires, il aurait fallu faire comme MM. Widal et Ravaut, lorsqu'ils ont fait leurs recherches sur le cyto-diagnostic, c'est-à-dire opérer sur un très grand nombre de sujets. Malheureusement nous n'avons personnellement étudié qu'un petit nombre de cas. Nous devons à l'obligeance de M. André Jousset des renseignements supplémentaires, qui portent à 22 le nombre des pleurésies examinées à ce point de vue. De tous ces examens il ressort que les règles posées par MM. Widal et Ravaut peuvent être confirmées dans leur ensemble, mais en se plaçant au point de vue de l'étude non plus qualitative, mais quantitative des éléments cellulaires rouges et blancs en suspension dans ces liquides, voici les indications qu'elle donne sur la virulence de ceux-ci.

TECHNIQUE. — La sérosité pleurale était mélangée dès

son extraction avec un volume égal de liquide de Marcano et on comptait les éléments à l'hématimètre.

Voici quelques-uns des chiffres obtenus (A. Jousset):

N O M S	LEUCOCYTES par MILLIMÈTRE CUBE	HÉMATIES par MILLIMÈTRE CUBE
Coul.	600	80
Bon.	320	380
Dub.	700	1 000
Delam.	6 000	3 000
Pacc.	300	1 000
Carl.	»	170
Ric.	»	600
Miq.	250	920
Dem.	200	740
Degl.	300	500
Bouch.	100	8 500
Den.	200	700

En y ajoutant ceux de nos observations, nous obtenons pour 22 malades examinés :

Globules rouges : moyenne 600 ; chiffres extrêmes 80 et 8500, mais bien entendu cette limite supérieure peut être dépassée.

Globules blancs (*lymphocytes et polynucléaires seulement*) : moyenne 300 ; chiffres extrêmes 100 et 6 000.

Nous ne parlons point des mononucléaires, car pour cette numération, il est par trop difficile de les différencier des placards endothéliaux.

On peut dire en général qu'un liquide très riche en éléments cellulaires se montre moins virulent qu'un liquide

très pauvre en cellules. Mais il est impossible actuellement de préciser davantage cette formule.

§ IV. — Fibrine.

La fibrine a été dosée très exactement pour chaque ponction. Voici la technique dont nous nous sommes servi. Sur la plus grande quantité de liquide possible (500 grammes à 1 litre) nous laissons coaguler le caillot. Puis entre le quatrième et le huitième jour, pour être sûr d'avoir des résultats comparables (on sait en effet qu'avant le quatrième jour toute la fibrine n'est pas coagulée, et qu'après la huitième elle décoagule bien souvent) nous séparons le caillot du liquide. Une fois ce caillot isolé nous le lavons à l'eau pendant de longues heures de manière à en séparer le plus possible les éléments étrangers à la fibrine. Ceci fait on l'arrosait d'eau distillée aussi longtemps que cela était nécessaire, de manière à enlever l'albumine et les chlorures. Pour se rendre compte du succès de l'opération, voici comment on procède. Le liquide de lavage, tant qu'il existe de l'albumine, donne le précipité classique. Lors donc que ce précipité ne se produit plus, c'est qu'il ne reste plus d'albumine dans le caillot. Pour les chlorures, c'est au nitrate d'argent qu'on a recours. Tant que ce réactif donne un louche, quelque faible qu'il soit, c'est que tous les chlorures n'ont pas disparu, et on continue alors à verser de l'eau distillée jusqu'à ce qu'il n'en reste plus traces. Ensuite on reprenait ce caillot devenu

blanc et on le lavait à l'alcool une heure environ, puis à l'éther. On plaçait alors le coagulum restant sur un verre de montre et on desséchait la fibrine à 100°. Cette opération durait environ deux heures. Pour être sûr d'avoir obtenu une dessiccation complète on effectuait plusieurs pesées successives. Au bout de deux heures environ on pèse la fibrine, puis on la remet à l'étuve à 100° encore une heure. On pèse de nouveau. Quand la dessiccation a été bien faite les deux chiffres sont les mêmes.

OBS. I. — La 1^{re} ponction nous a donné 0^{gr},70 de fibrine par litre.

La 2^e — 1^{gr},60

La 3^e — 1^{gr},35

OBS. II. — La fibrine est de. . . . 0^{gr},60 par litre.

OBS. III. — La 1^{re} ponction nous donne 0^{gr},040

La 2^e — 0^{gr},050

La 3^e — 0^{gr},050

OBS. IV. — La fibrine est de. . . . 0^{gr},18 par litre.

OBS. V. — La fibrine est de. . . . 0^{gr},63 par litre.

OBS. VI. — La fibrine est de 0^{gr},56 par litre.

Examinons ces résultats.

La pleurésie de l'observation III est évidemment la plus virulente que nous ayons et la première ponction est plus virulente que les deux autres. Nous trouvons là la plus petite quantité de fibrine, 0^{gr},040. Dans l'observation IV, la quantité de fibrine est de 0^{gr},18, le liquide est virulent puisqu'il provoque une tuberculose généralisée chez un des cobayes. La quantité de fibrine augmente avec les observations VI et II qui ont respectivement 0^{gr},53 et 0^{gr},60. Les liquides ont une virulence moyenne. Enfin l'observation V où la virulence est plus

petite il y a 0^{gr},63 de fibrine. Notons que dans l'observation I à mesure que la virulence diminue, la fibrine augmente.

Ajoutons ici quelques chiffres que M. A. Jousset a bien voulu nous communiquer :

NOMS	TENEUR EN FIBRINE
Lamb.	0 ^{gr} ,48
Coul.	0 72
Bon.	0 16
Dub.	0 50
Delam.	1 80
Pacc.	0 33
Carl.	0 47
Ric.	0 45
Miq.	0 28
Dem.	0 27
Degl.	indosable.
Bouch.	—
Den.	0 ^{gr} ,80

De ces résultats nous pouvons conclure que tous les épanchements dont la virulence pour le cobaye est très accusée renferment en général un caillot inférieur à 0^{gr},50, limite dont la rigueur n'est pas absolue comme nous le voyons à l'observation I, mais elle paraît correspondre à la majorité des faits. Au-dessus de cette dose il est exceptionnel que le liquide tuberculise l'animal.

OBSERVATIONS (1)

OBSERVATION I

Reb..., 19 ans, menuisier. Entré le 16 février 1905, salle Sandras, n° 22.

Pas d'antécédents héréditaires ou personnels, constitution robuste.

Début de l'affection par un point de côté à droite le 5 février. Obligation d'interrompre son travail par suite de l'essoufflement, appétit et sommeil diminués.

Fièvre apparaissant 2 ou 3 jours après son entrée à l'hôpital, ne tousse pas.

Pas de déformation du thorax, abolition des vibrations, matité, souffle, égophonie, pectoriloquie aphone. Au sommet droit, schéma, de congestion de Grancher.

En somme, pleurésie ayant toutes les apparences d'une pleurésie primitive. Cependant, on trouve quelques bacilles dans les crachats.

PREMIÈRE PONCTION.

Première ponction le 18 février. On retire 375 grammes d'un liquide ayant l'aspect de sirop, de groseilles, se coagulant presque instantanément..

Examen cytologique.

Numération.	{	Globules rouges. . . .	2 950
		Globules blancs. . . .	800

(1) Nous tenons à remercier ici MM. Sainton et Ferrand, chefs de clinique et M. Rathery, chef de clinique adjoint de M. le Pr Debove, qui ont bien voulu nous autoriser à faire les ponctions et à prendre les observations.

Cyto-diagnostic. On trouve surtout des lymphocytes.

Fibrine. — La fibrine pesée par la méthode ordinaire est de 0^{gr},70 par litre.

Inoscopie. — L'inoscopie sur 50 centimètres cubes est d'abord négative, mais en redissolvant le culot de centrifugation par certains artifices chimiques et en recolorant, on trouve des paquets d'éléments.

En agissant de même sur 5 centimètres cubes, l'inoscopie est positive, on trouve dans la préparation un gros bacille, deux bacilles fins très nets en lambda et un autre en accent circonflexe.

Inoculation. — Nous avons inoculé le liquide à 5 cobayes (*a, b, c, d, e*).

a) Le 21 février, le cobaye *a*, femelle de 580 grammes, reçoit : dans l'aine gauche, le caillot de 5 centimètres cubes + 2 centimètres cubes de sérosité ; dans l'aine droite, 3 centimètres cubes de sérosité séparée du caillot par décantation, mais elle n'est pas absolument limpide, car elle contient encore quelques globules rouges.

Il meurt le 6 mars. Son poids est tombé à 430 grammes.

Autopsie : Aine droite : aucune lésion ; aine gauche : petit ganglion avec trainée caséuse, quelques granulations contenant des bacilles sur l'épiploon, quelques granulations sur l'intestin, la rate est petite mais saine.

b) Le 21 février, le cobaye *b*, mâle de 470 grammes, reçoit : dans l'aine gauche, le caillot de 20 centimètres cubes + 3 centimètres cubes et demi de sérosité ; dans l'aine droite, 6 centimètres cubes et demi de sérosité limpide, séparée du caillot par décantation.

Il meurt le 3 mars. Son poids n'est plus que de 340 grammes.

Autopsie : Pas de tuberculose apparente ; aine gauche : ganglion assez gros au point d'inoculation, on n'y rencontre aucun bacille ; aine droite : aucune lésion, on constate en outre une hémorragie du péritoine.

c) Le résultat de cette inoculation étant négatif, nous la renouvelons avec la même dose.

Un cobaye *c*, mâle de 600 grammes, reçoit le 3 mars : aine gauche, fibrine de 10 centimètres cubes ; aine droite, 9^{cc},5 de sérosité limpide.

Il meurt le 14 mars. Poids : 410 grammes.

Autopsie : — Aine gauche : gros ganglion, pas d'altération visible même au microscope ; aine droite : aucune lésion ; rien aux poumons ni à la rate.

d) Le 24 février, le cobaye *d*, femelle de 430 grammes, reçoit : aine gauche, 10 centimètres cubes de sérosité limpide séparée du caillot par décantation.

Le 27. — *Id.*, 6^{cc},5 de sérosité.

Le 1^{er} mars. — Aine droite, fibrine de 20 centimètres cubes de liquide.

Il meurt le 20 mars. Poids : 290 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

e) Le 21 février, le cobaye *e*, femelle de 680 grammes, reçoit : aine droite, 20 centimètres cubes de sérosité limpide séparée du caillot par décantation.

Le 23. — Il y a de l'œdème des deux côtés de la partie inférieure de l'abdomen et des membres inférieurs, ce qui nous oblige à attendre quelques jours.

Le 6 mars. — Aine gauche : fibrine de 50 centimètres cubes.

Il meurt le 10 avril. Poids : 380 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

DEUXIÈME PONCTION.

Le liquide ayant augmenté d'une manière sensible, on se décide à faire une deuxième ponction le 6 mars. On retire de la plèvre

370 grammes d'un liquide à peine rosé à l'œil. La coagulation en masse se fait très rapidement.

Crachats. — Le même jour, dans deux préparations faites avec les crachats, on trouve dans l'une cinq bacilles, dans l'autre quatre.

Ces crachats sont d'aspect muqueux, fourmillent de diplocoques très fins et contiennent quelques coccobacilles.

Examen cytologique. — Le cyto-diagnostic donne:

Globules rouges.	. .	72	soit 68 pour 100
Lymphocytes.	. .	24,75	— 23 —
Mononucléaires.	. .	8,75	— 8 —
Polynucléaires.	. .	1,25	— 1 —

Numération.	{	Globules rouges..	. .	4 650
		Globules blancs..	. .	2 700

Fibrine. — La fibrine pesée donne 1^{er},60 par litre.

Inoscopie. — L'inoscopie est positive.

Inoculations. — Nous avons inoculé le liquide de cette deuxième ponction à 7 cobayes (*a, b, c, d, e, f, g*).

a) Le 11 mars, nous injectons au cobaye *a*, femelle de 420 grammes : aine gauche, liquide et fibrine de 1 centimètre cube.

Il meurt le 22 mai. Poids : 260 grammes.

Autopsie : Le foie est tuberculeux, on y trouve un semis de nombreuses granulations. La rate est petite, jaune, nettement tuberculeuse.

b) Le 8 mars, le cobaye *b*, femelle de 400 grammes, reçoit : aine gauche, liquide et fibrine de 5 centimètres cubes.

Il meurt le 15 mars. Poids : 370 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

c) Le résultat ayant été négatif, nous inoculons le 15 mars, au cobaye *c*, mâle de 420 grammes : aine gauche, liquide et fibrine de 5 centimètres cubes.

Il meurt le 10 avril. Poids : 280 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

d) Le 8 mars, on injecte au cobaye *d*, femelle de 510 grammes; aine gauche, liquide et fibrine de 10 centimètres cubes.

Il meurt le 7 avril. Poids : 370 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

e) Le 8 mars, le cobaye *e*, femelle de 520 grammes, reçoit : aine gauche, 10 centimètres cubes de liquide et fibrine.

Le 10. — Aine gauche : 10 centimètres cubes de liquide et fibrine ; en tout 20 centimètres cubes.

Il meurt le 20 mars. Poids : 400 grammes.

Autopsie : On trouve du liquide dans le péritoine, un chancre au point d'inoculation, 3 ganglions, 1 caséux.

Dans l'un des deux autres, au microscope, on trouve les cellules nécrosées et fragmentées, mais pas de bacilles.

Le troisième ne présente rien d'anormal. La rate et les poumons sont sains.

f) Le 8 mars, on injecte au cobaye *f*, femelle de 590 grammes : aine gauche, 10^{cc},5 de liquide.

Le 10. — Aine gauche, 10 centimètres cubes de liquide et la fibrine de 50 centimètres cubes.

Il meurt le 22 mars. Poids : 440 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

g) Le résultat du précédent étant négatif, le 22 mars on injecte au cobaye *g*, femelle de 520 grammes : aine gauche, fibrine de 50 centimètres cubes.

Il meurt le 26 mars.

Autopsie : Pas de lésions. Hémorragie péritonéale.

TROISIÈME PONCTION.

Le liquide n'ayant pas diminué, on fait une troisième ponction

le 23 mars. On retire 400 grammes d'un liquide jaunâtre, trouble.

Examen cytologique :

Globules rouges..	1 600
Globules blancs..	2 000

Cyto-diagnostic. — On ne trouve plus que quelques lymphocytes et quelques rares mono et poly-nucléaires.

Fibrine. — La fibrine donne 1^{gr},35 par litre.

Inoscopie. — Négative sur 5 centimètres cubes. Pas de bacilles, mais quelques placards.

Inoculation. — Le liquide a été inoculé à 7 cobayes (*a, b, c, d, e, f, g*).

a) Le 24 mars, on injecte au cobaye *a*, mâle de 460 grammes : aine gauche, le liquide et la fibrine de 1 centimètre cube.

Il meurt le 1^{er} avril. Poids : 320 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

b) Le résultat ayant été négatif, nous recommençons avec un second cobaye.

Le 1^{er} avril, le cobaye *b*, femelle de 390 grammes, reçoit : aine gauche, le liquide et la fibrine de 1 centimètre cube.

Il meurt le 25 avril. Poids : 310 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

c) Le 24 mars, on injecte au cobaye *c*, mâle de 450 grammes : aine gauche, le liquide et la fibrine de 5 centimètres cubes.

Il meurt le 4 avril. Poids : 330 grammes.

Autopsie : On trouve un gros ganglion qui à la coupe ne présente rien d'anormal.

d) Le 27 mars, le cobaye *d*, femelle de 480 grammes, reçoit : aine gauche, le liquide et la fibrine de 10 centimètres cubes.

Il meurt le 19 avril. Poids : 240 grammes.

Autopsie : Le point d'inoculation présente un chancre avec caséum.

e) Le 24 mars, le cobaye e, femelle de 620 grammes, reçoit : aïne gauche, fibrine de 20 centimètres cubes.

Il meurt le 29 mars. Poids : 480 grammes.

Autopsie : Comme il a été infecté à l'inoculation, les lésions n'ont aucun intérêt.

f) L'expérience précédente étant nulle, nous recommençons.

Le 29 mars, nous injectons au cobaye f, femelle de 440 grammes : aïne gauche, fibrine de 20 centimètres cubes.

Il meurt le 10 avril. Poids : 300 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

g) Le 24 mars, le cobaye g, mâle de 650 grammes, reçoit : aïne gauche, fibrine de 50 centimètres cubes.

Il meurt le 4 avril. Poids : 450 grammes.

Autopsie : On trouve un ganglion assez gros, mais sans caséification ni dégénérescence cellulaire. Le poumon présente quelques granulations jaunes et grises.

Après cette ponction, le liquide diminue rapidement et le malade sort de l'hôpital.

OBSERVATION II

Lant..., 31 ans, frotteur. Entré le 23 février, salle Sandras, n° 30.

Antécédents héréditaires. — Père mort de maladie inconnue. Mère bien portante. Son frère n'a jamais été malade. Sa femme (marié depuis 6 mois) est bien portante.

Antécédents personnels. — A 12 ans, violentes douleurs dans le côté. Ne peut donner aucun autre renseignement sur cette indisposition. Depuis n'a jamais été malade.

Le 11 février, malaise, douleur du côté droit de la poitrine. A continué à travailler jusqu'au 21. S'est alors alité. Dyspnée. Le médecin qui le soigne remarque une ampliacion thoracique très

marquée à droite. A son entrée à l'hôpital, signes classiques de la pleurésie. Abolition des vibrations. Matité. Souffle. Égophonie. Pectoriloquie aphone. Respiration puérile. Au sommet droit, en avant et en arrière, il y a une diminution des vibrations et de la submatité.

PONCTION.

Ponction le 1^{er} mars, à 10 heures du matin. L'examen du liquide a été fait à 2 heures du soir.

On retire :

Crachats. — Le 2 mars, on examine les crachats ; on n'y trouve point de bacilles.

Le 11. — Même examen. Même résultat.

Examen cytologique. — Le liquide qui a été recueilli dans la liqueur de Marciano donne :

Globules rouges.		1700
Globules blancs.		532

Cyto-diagnostic :

Globules rouges.	 34	49 pour 100
Lymphocytes.	 21	30 —
Mononucléaires.	 14	20 —

Fibrine. — 0^{gr},60 par litre.

Inoscopie. — On fait l'inoscopie sur 50 centimètres cubes. On trouve très facilement et très rapidement des paquets énormes de quantité prodigieuse de bacilles, presque dans chaque champ du microscope. Ces bacilles sont fins, granuleux, moniliformes. Ils donnent absolument l'aspect d'une culture.

Inoculation. — Nous inoculons le liquide à 7 cobayes (*a, b, c, d, e, f, g*).

a) Le 11 mars, le cobaye *a*, femelle de 480 grammes, reçoit : aine gauche, le liquide et la fibrine de 1 centimètre cube.

Il meurt accidentellement le 14 mars. Poids : 390 grammes.

b) Nous recommençons l'expérience.

Le 14 mars, le cobaye *b*, mâle de 450 grammes, reçoit : aine gauche, le liquide et la fibrine de 1 centimètre cube.

Il meurt le 25 mars. Poids : 330 grammes.

Autopsie : On ne trouve pas d'autre lésion, qu'une hémorragie péritonéale.

c) Le 3 mars, on injecte au cobaye *c*, mâle de 600 grammes : aine droite, 4 centimètres cubes de liquide limpide ; aine gauche, la fibrine de 5 centimètres cubes.

Il meurt le 13 avril. Poids : 270 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

d) Le 3 mars, le cobaye *d*, mâle de 620 grammes, reçoit : aine droite, 8 centimètres cubes de liquide limpide ; aine gauche, la fibrine de 10 centimètres cubes.

Il meurt le 14 mars. Poids : 430 grammes.

Autopsie : A droite, un ganglion d'aspect normal, histologiquement il est également normal ; à gauche, 2 ganglions, un ganglion volumineux qui est sain, un plus petit avec un point blanchâtre.

e) Le 3 mars, le cobaye *e*, femelle de 580 grammes, reçoit : aine droite, 8^{cc},5 de liquide limpide.

Le 6. — Aine droite, 6^{cc},5 de même liquide ; aine gauche, fibrine de 20 centimètres cubes.

Il meurt le 28 mars. Poids : 300 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

f) Le 3 mars, on injecte au cobaye *f*, femelle de 530 grammes : aine droite, 11 centimètres cubes de liquide limpide.

Le 6. — Aine droite, 13 centimètres cubes de même liquide.

Le 8. — Aine droite, 15^{cc},5 de même liquide ; aine gauche, fibrine de 50 centimètres cubes.

Il meurt le 16 mars. Poids : 325 grammes.

Autopsie : On trouve des hémorragies dans les plèvres. La rate et les poumons sont sains. Rien à droite. Dans l'aine gauche, deux ganglions d'aspect caséeux.

g) Le 16 mars, le cobaye g, femelle de 420 grammes, reçoit : aine droite, 10 centimètres cubes de liquide ; aine gauche, fibrine de 50 centimètres cubes.

Il meurt le 20 mars. Poids : 310 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

Le liquide ayant diminué très rapidement, le malade sort de l'hôpital.

OBSERVATION III

Gor..., Ferdinand, 29 ans, peintre. Entré le 23 mars, salle Sandras, n° 17.

Antécédents héréditaires. — Père bien portant. Mère a eu 15 enfants, n'a jamais fait de maladie.

Frères et sœurs, 7 encore vivants bien portants. Ne peut donner aucun renseignement sur les 8 autres qui sont morts.

Antécédents personnels. — N'a jamais été malade. Femme bien portante. A un enfant qui n'a jamais été malade.

En 1897, fait son service militaire. Pendant 2 années très vigoureux. Son voisin de chambrée avait eu déjà 2 ou 3 pleurésies.

En 1899, entre à l'hôpital Saint-Martin pour une pleurésie. Pas de ponction. Une fois guéri, a fini son temps sans accrocs.

En 1904 a fait ses 28 jours.

En mai 1904, travaillant chez M. le Pr Reclus, s'aperçut d'une petite tumeur sur le devant du thorax à droite. M. Reclus diagnostiqua une tumeur blanche et l'opéra à la Charité en décembre 1904. Il sort de l'hôpital le 5 février. Il n'avait pas repris son travail lorsqu'au commencement de mars il ressent un violent point de côté à gauche. Dyspnée. Fièvre. Il tousse et il crache.

Il entre à l'hôpital le 23 mars. Facies pâle et émacié. Dit ne pas avoir beaucoup maigri. A son entrée, signes ordinaires de la pleurésie. Matité. Souffle. Égophonie. On ne trouve pas de bacilles dans les crachats.

PREMIÈRE PONCTION.

Ponction le 25 mars. On retire 300 grammes d'une liquide jaune brun très fluide.

Examen cytologique. — Le liquide mélangé à la liqueur de Marcano donne :

Globules rouges.	360
Globules blancs.	140

Cyto-diagnostic. — On ne trouve presque exclusivement que des polynucléaires, quelques mononucléaires et quelques lymphocytes.

Fibrine. — La fibrine donne en poids : 0^{sr},040 par litre.

Inoscopie. — Sur 50 centimètres cubes, la coagulation se fait bien, on trouve des grains oblongs dont quelques-uns sont disposés nettement en stries linéaires. Ce sont très probablement des débris de bacilles.

Inoculation. — On injecte du liquide à 5 cobayes (*a, b, c, d, e*).

a) Le 27 mars, le cobaye *a*, mâle de 360 grammes, reçoit : aine gauche, le liquide et la fibrine de 1 centimètre cube.

Il meurt le 19 avril. Poids : 300 grammes.

Autopsie : Aine gauche, tout petit ganglion avec petit point caséux.

b) Le 27 mars, le cobaye *b*, mâle de 400 grammes, reçoit : aine gauche, le liquide et la fibrine de 5 centimètres cubes.

Il meurt le 15 avril. Poids : 300 grammes.

Autopsie : Au point d'inoculation, on trouve un petit ganglion tuberculeux.

c) Le 27 mars, on injecte au cobaye *c*, mâle de 480 grammes : aine gauche, le liquide et la fibrine de 10 centimètres cubes.

Il meurt le 15 avril. Poids : 350 grammes.

Autopsie : On trouve deux petits ganglions tuberculeux au point d'inoculation.

d) Le 27 mars, le cobaye *d*, mâle de 430 grammes, reçoit : aine gauche, fibrine de 20 centimètres cubes.

Il meurt le 8 août. Poids : 310 grammes.

Autopsie : Au point d'inoculation, on trouve deux ganglions caséux. Le poumon, la rate, le foie présentent une tuberculose généralisée.

e) Le 30 mars, le cobaye *e*, femelle de 470 grammes, reçoit : aine gauche, fibrine de 50 centimètres cubes et un peu de liquide.

Il meurt le 10 juin. Poids : 280 grammes.

Autopsie : Tuberculose locale et générale. Aine gauche, deux gros ganglions caséux. Les ganglions du bassin et de la région lombaire sont pris également. La rate pèse de 5 à 6 grammes, elle est remplie de granulations jaunâtres. Le foie et les poumons sont tuberculeux.

DEUXIÈME PONCTION.

La deuxième ponction est faite le 31 mars. On retire 650 grammes d'un liquide jaune, trouble, très fluide.

Examen cytologique. — Le liquide ayant été recueilli dans la liqueur de Marciano, on trouve :

Globules rouges.	180
Globules blancs.	160

Cyto-diagnostic. — Des polynucléaires, quelques très rares mononucléaires, pas de lymphocytes.

Fibrine. — 0^{gr},050 par litre.

Inoculation. — Nous avons inoculé deux séries de cobayes.

La première série comprend 6 cobayes (*a, b, c, d, e, f*) auxquels nous avons appliqué la méthode ordinaire.

a) Le 3 avril, le cobaye *a*, femelle de 400 grammes, a reçu : aine gauche, le liquide et la fibrine de 1 centimètre cube.

Il est mort le 10 avril. Poids : 290 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

b) Le 3 avril, le cobaye *b*, femelle de 470 grammes, reçoit : aine gauche, le liquide et la fibrine de 5 centimètres cubes.

Il meurt le 24 avril. Poids : 250 grammes.

Autopsie : On trouve dans le péritoine un épanchement sanguinolent. Au point d'inoculation, un gros ganglion présentant de nombreux foyers de nécrose bacillaire. Dans le bassin, on trouve un autre gros ganglion à gauche contenant de nombreux bacilles disséminés dans les parties nécrosées d'une manière diffuse.

c) Le 3 avril, le cobaye *c*, femelle de 470 grammes, reçoit : aine gauche, le liquide et la fibrine de 10 centimètres cubes.

Il meurt le 7 avril. Poids : 350 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

d) Le cobaye étant mort très rapidement intoxiqué, nous recommençons sur un autre.

Le 8 avril, le cobaye *d*, mâle de 440 grammes, reçoit : aine gauche, le liquide et la fibrine de 10 centimètres cubes.

Il meurt le 25 avril. Poids : 280 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

e) Le 3 avril, le cobaye *e*, femelle de 470 grammes, reçoit : aine gauche, fibrine de 20 centimètres cubes + un peu de liquide.

Il meurt le 10 avril. Poids : 340 grammes.

Autopsie : On trouve un gros ganglion d'aspect caséeux. Sur les coupes, on constate qu'il est un peu tuméfié, nécrosé de façon diffuse, mais il n'y a pas de bacilles.

f) Le 3 avril, le cobaye f, mâle de 500 grammes, reçoit : aine gauche, fibrine de 50 centimètres cubes.

Il meurt le 17 avril. Poids : 290 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

TROISIÈME PONCTION.

Le 5 avril, on fait une troisième ponction. On retire 810 grammes de liquide trouble. L'examen des crachats est négatif.

Examen cytologique. — Le liquide recueilli dans la liqueur de Marciano, nous donne :

Globules rouges.	360
Globules blancs.	160

Cyto-diagnostic :

Lymphocytes.	25	soit	55	pour	100
Mononucléaires.	1	—	22	—	
Polynucléaires.	1	—	22	—	

Fibrine. — La fibrine pesée donne 0^{gr},050 par litre.

Inoscopie. — L'inoscopie de 55 centimètres cubes est positive. Elle montre un paquet de bacilles dont deux granuleux sur des noyaux de lymphocytes.

Inoculation. — On inocule 6 cobayes (a, b, c, d, e, f).

a) Le 7 avril, on injecte au cobaye a, femelle de 340 grammes : aine gauche, le liquide et la fibrine de 1 centimètre cube.

Il meurt le 17 avril. Poids : 230 grammes.

Autopsie : Pas de lésion.

b) Le 7 avril, le cobaye *b*, femelle de 320 grammes, reçoit : aine gauche, le liquide et la fibrine de 5 centimètres cubes.

Il meurt le 20 avril. Poids : 200 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

c) Le 20 avril, on injecte au cobaye *c*, femelle de 380 grammes : aine gauche, le liquide et la fibrine de 5 centimètres cubes.

Il meurt le 28 avril. Poids : 320 grammes.

Autopsie : Pas de lésion.

d) Le 7 avril, le cobaye *d*, femelle de 350 grammes, reçoit : aine gauche, le liquide et la fibrine de 10 centimètres cubes.

Il meurt le 30 avril. Poids : 260 grammes.

Autopsie : On trouve au point d'inoculation un ganglion gros comme une noisette, légèrement crémeux. Un frottis donne une quantité de bacilles. Dans le bassin à gauche, autre ganglion caséux au centre mais non ramolli. Il contient une quantité de bacilles. Le poumon, le foie et la rate sont sains.

e) Le 7 avril, le cobaye *e*, femelle de 510 grammes, reçoit : aine gauche, la fibrine de 20 centimètres cubes + 5 centimètres cubes de liquide.

Il meurt le 24 avril. Poids : 320 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

f) Le 7 avril, le cobaye *f*, femelle de 540 grammes, reçoit : aine droite, fibrine de 50 centimètres cubes + 5 centimètres cubes de liquide.

Il meurt le 1^{er} mai. Poids : 360 grammes.

Autopsie : On trouve au point d'inoculation un gros ganglion entièrement caséux et ramolli. La rate, petite, est nettement tuberculeuse. On voit quelques granulations sur les poumons.

Le liquide ayant disparu, le malade sort de l'hôpital.

OBSERVATION IV

Ram..., 26 ans, valet de chambre. Entré le 26 octobre, salle Sandras, n° .

Antécédents héréditaires. — Un père bacillaire?, mais il le voit peu.

Antécédents personnels. — A eu la rougeole et a été opéré de l'appendicite.

Vers le 15 octobre, pris subitement de malaises, frissons, douleurs dans les épaules, surtout à gauche, l'appétit est conservé.

A son entrée, on constate un gros épanchement à gauche. L'espace de Traube est mat. Il y a du skodisme sous-claviculaire, avec schéma de Grancher. Mais pas de signes pulmonaires. Pas de bacilles dans les crachats.

PONCTION.

Le 27 octobre, ponction de 600 grammes de liquide clair, jaune citron, se coagulant assez facilement.

Examen cytologique. — L'examen direct du liquide donne :

Globules rouges.	2 900
Globules blancs.. . . .	1 700

Cyto-diagnostic. — On trouve un mélange dans la proportion de 2/3 de lymphocytes pour 1/3 de polynucléaires et quelques cellules endothéliales.

Fibrine. — La fibrine pesée donne 0^{gr},16 par litre.

Inoscopie. — Sur 20 centimètres cubes, elle montre quelques bacilles fins et allongés, très nets.

Inoculation. — On inocule 8 cobayes (a, b, c, d, e, f, g, h).

a) Le 31 octobre, le cobaye *a*, mâle de 250 grammes, reçoit : aine droite, la fibrine et le liquide de 1 centimètre cube.

Il meurt le 10 novembre. Poids : 200 grammes.

Autopsie : Légère congestion pulmonaire.

b) Le 6 novembre, le cobaye *b*, mâle de 400 grammes, reçoit : aine gauche, 4 centimètres cubes de liquide ; aine droite, fibrine de 5 centimètres cubes.

Il meurt le 14 novembre. Poids : 300 grammes.

Autopsie : A droite et à gauche, on trouve un ganglion légèrement tuméfié.

c) Le 31 octobre, le cobaye *c*, femelle de 580 grammes, reçoit : aine droite, la fibrine de 10 centimètres cubes + 1/2 centimètre cube de liquide très limpide.

Le 27 janvier, son poids était tombé à 515 grammes.

On le sacrifie le 3 février.

Autopsie : Aucune lésion.

d) Le 6 novembre, le cobaye *d*, femelle de 440 grammes, reçoit : aine gauche, 9 centimètres cubes de liquide ; aine droite, fibrine de 10 centimètres cubes.

Il meurt le 15 novembre. Poids : 320 grammes.

Autopsie : Pas de lésion.

e) Le 31 octobre, le cobaye *e*, femelle de 550 grammes, reçoit : aine droite, la fibrine de 20 centimètres cubes + 1/2 centimètre cube de liquide.

Il meurt le 18 novembre. Poids : 350 grammes.

Autopsie : Aucune lésion. La fibrine n'a pas été digérée.

f) Le 6 novembre, le cobaye *f*, femelle de 440 grammes, reçoit : aine droite, fibrine de 20 centimètres cubes ; aine gauche, 10 centimètres cubes de liquide.

Le 9. — *Id.* 8 centimètres cubes 1/2 de liquide.

Il meurt le 6 janvier. Poids : 310 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

g) Le 31 octobre, le cobaye g, mâle de 820 grammes, reçoit : aine droite, la fibrine de 50 centimètres cubes + 1 centimètre cube de liquide.

Il meurt le 19 décembre. Poids : 450 grammes.

Autopsie : On trouve dans l'aine droite trois ganglions nettement caséeux. La rate est grosse et compte de petites granulations. Dans le péritoine, il y a environ 10 centimètres cubes de liquide rougeâtre. A droite, dans le bassin, un ganglion avec filet caséeux. Les poumons sont sains.

h) Le 6 novembre, le cobaye h, femelle de 730 grammes, reçoit : aine droite, fibrine de 50 centimètres cubes + 12 centimètres cubes de liquide.

Le 9. — Aine droite, 14 centimètres cubes de liquide.

Le 14. — Aine droite, 14 centimètres cubes de liquide.

Il meurt le 21 novembre. Poids : 510 grammes.

Autopsie : On trouve dans le péritoine un épanchement sanguin avec un caillot. Pas d'autre lésion.

Le malade est sorti très cachectisé avec température tenace, caractère des pleurésies secondaires.

OBSERVATION V.

Lem..., 45 ans, courtier. Entré le 2 novembre, salle Sandras, n° 28.

Antécédents héréditaires. — Père mort d'un cancer à l'estomac. Aucun antécédent tuberculeux.

Antécédents personnels. — Rougeole. Fièvre typhoïde. Sciatique remontant à plusieurs années. Bonne santé habituelle. Est alcoolique et l'avoue. Il y a 12 jours a commencé à souffrir. Nausées. Quintes de toux continues. Du côté gauche surviennent bientôt des douleurs peu intenses,

A son entrée, il y a de la dyspnée et il tousse. Sa température est de 38°,5 le soir, 37°,5 le matin.

On constate les signes d'un épanchement très abondant. Matité sous-claviculaire à gauche. Aucun signe de tuberculose à l'autre poumon. L'expectoration ne présente aucun caractère important. Pas de bacilles dans les crachats.

PONCTION.

Ponction le 3 novembre, à 10 heures du matin. On retire 1500 grammes d'un liquide clair, se coagulant rapidement et en masse. Dans les 4 jours qui suivent, il y a d'autres coagulations successives.

Examen cytologique. — Le liquide examiné directement montre :

Globules rouges.	1900
Globules blancs.. . . .	750

Cyto-diagnostic. — On ne trouve presque exclusivement que des lymphocytes et quelques mononucléaires.

Fibrine. — La fibrine prise entre le 4^e et le 8^e jour donne 0^{gr},63 par litre, mais il est vraisemblable que le liquide en contient plus, car à peine est-il décanté qu'il se reforme un coagulum.

Inoculation. — Nous inoculons le liquide à 6 cobayes (*a*, *b*, *c*, *d*, *e*, *f*).

a) Le 6 novembre, le cobaye *a*, mâle de 440 grammes, reçoit : aine gauche, 1 centimètre cube de liquide environ ; aine droite, la fibrine de 1 centimètre cube.

Il meurt le 11 novembre. Poids : 300 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

b) Le 6 novembre, le cobaye *b*, femelle de 450 grammes, reçoit :

aine gauche, 4 centimètres cubes de liquide ; aine droite, fibrine de 5 centimètres cubes.

Il meurt le 10 novembre. Poids : 340 grammes.

Autopsie : Il y a une légère tuméfaction des ganglions inguinaux droit et gauche, mais pas de tuberculose.

c) Le 6 novembre, le cobaye c, femelle de 470 grammes, reçoit : aine gauche, 9 centimètres cubes de liquide ; aine droite, fibrine de 10 centimètres cubes.

Il meurt le 15 novembre. Poids : 350 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

d) Le 6 novembre, le cobaye d, femelle de 500 grammes, reçoit : aine gauche, 8 centimètres cubes de liquide ; aine droite, fibrine de 20 centimètres cubes.

Il meurt le 20 novembre. Poids : 340 grammes.

Autopsie : Aucune lésion. On trouve seulement 25 centimètres cubes environ de liquide clair dans le péritoine.

e) Le 9 novembre, le cobaye e, femelle de 370 grammes, reçoit : aine droite, fibrine de 50 centimètres cubes de liquide diluée dans du sérum physiologique après centrifugation.

Il meurt le 20 novembre. Poids : 280 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

f) Le 9 novembre, le cobaye f, mâle de 600 grammes, reçoit : aine droite, fibrine de 50 centimètres cubes ; aine gauche, 15 centimètres cubes de liquide.

Le 14. — Aine gauche, 15 centimètres cubes de liquide.

Le 20. — Aine gauche, 13 centimètres cubes de liquide.

Il meurt le 27 novembre. Poids : 370 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

Le malade sort assez bien portant de l'hôpital.

OBSERVATION VI

S..., 48 ans, cocher de fiacre. Entré le 9 novembre, salle Sandras, n° 6.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 53 ans rhumatisant. Mère morte subitement. Aucun renseignement sur ses frères et sœurs.

Antécédents personnels. — A eu semble-t-il son premier accès de goutte il y a 15 ans.

Entré en 1902 à Bichat où on a fait le diagnostic de rhumatisme goutteux. Sorti guéri après 25 jours. Tophus aux oreilles.

Vers le 1^{er} novembre, frisson intense.

Depuis 3 mois, appétit diminué. Sommeil conservé. Pas d'éthylisme. A maigri beaucoup depuis 8 jours. N'a jamais toussé. Température oscillant entre 37° et 37°,7. Très gros épanchement à droite. 1-2 grammes d'albumine dans les urines. Les crachats sont muco-purulents et ne contiennent que des streptocoques. On entend très nettement un bruit de galop.

PONCTION.

Ponction le 10 novembre. On retire 450 grammes de liquide légèrement lactescent, qui se coagule en masse.

Examen cytologique. — Le liquide mélangé à la liqueur de Marciano donne :

Globules rouges.		1 450
Globules blancs..		940

Cyto-diagnostic. — On ne trouve presque exclusivement que des lymphocytes.

Inoscopie. — Sur 50 centimètres cubes, on trouve deux bacilles.

Fibrine. — La fibrine pesée donne 0^{sr},56 par litre.

Inoculation. — Nous inoculons 7 cobayes (*a, b, c, d, e, f, g*).

a) Le 16 novembre, le cobaye *a*, femelle de 280 grammes, reçoit : aine droite, liquide et fibrine de 1 centimètre cube.

Il meurt le 20 novembre. Poids : 230 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

b) Le 16 novembre, le cobaye *b*, femelle de 400 grammes, reçoit : aine droite, la fibrine de 5 centimètres cubes ; aine gauche, 4 centimètres cubes de liquide.

Il meurt le 1^{er} décembre. Poids : 290 grammes.

Autopsie : Aucune lésion.

c) Le 16 novembre, le cobaye *c*, femelle de 470 grammes, reçoit : aine gauche, fibrine de 10 centimètres cubes ; aine droite, 8 centimètres cubes 1/2 de liquide environ.

Il meurt le 1^{er} décembre. Poids : 320 grammes.

Autopsie : Le poumon gauche est en partie congestionné.

d) Le 16 novembre, on injecte au cobaye *d*, mâle de 450 grammes : aine gauche, 11 centimètres cubes de liquide.

Il meurt le lendemain, sans aucune lésion.

e) Le 17 novembre, nous inoculons au cobaye *e*, femelle de 400 grammes : aine droite, fibrine de 20 centimètres cubes.

Il meurt le 25 décembre. Poids : 215 grammes.

Autopsie : Pas de lésion.

f) Le 16 novembre, le cobaye *f*, femelle de 620 grammes, reçoit : aine droite, 10 centimètres cubes 1/2 de liquide.

Le 17. — Aine droite, 20 centimètres cubes de liquide ; aine gauche, fibrine de 50 centimètres cubes + 15 à 20 grammes de liquide restant.

Il meurt le 7 janvier. Poids : 315 grammes.

Autopsie : A gauche, deux ganglions nettement caséeux dans le bassin et à gauche un ganglion caséeux. Le foie est rempli

de petites granulations ayant l'aspect tuberculeux. La rate qui pèse 1 gramme est nettement tuberculeuse. Le poumon droit est tuberculeux.

g) Le 17 novembre, le cobaye g, femelle de 600 grammes, reçoit : aine droite, fibrine de 50 centimètres cubes séparée par centrifugation (il reste donc mélangé très peu de liquide).

Il meurt le 20 décembre. Poids : 340 grammes.

Autopsie : A droite, on trouve un gros ganglion caséeux, deux autres plus petits avec une petite trainée caséeuse. La rate qui pèse 1 gramme est tuberculeuse. Dans le bassin, on voit un ganglion au milieu duquel on aperçoit un point jaunâtre.

Le malade quitte l'hôpital dans un état satisfaisant.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

De ces diverses expériences ressortent certaines constatations que nous allons passer en revue afin de mettre en évidence les résultats qu'elles nous ont donnés. Et si l'on nous adresse le reproche de vouloir tirer des conclusions d'un nombre d'observations par trop peu considérable, nous répondrons que dans le cours de ce travail, frappé de voir les liquides retirés de la plèvre se comporter toujours d'une manière identique, il nous a semblé légitime d'essayer de formuler plusieurs lois, dont la justesse, nous l'espérons, sera confirmée par des recherches ultérieures.

Comme nous l'avons déjà dit, nous nous sommes placé au point de vue purement expérimental, n'ayant qu'un but c'est de voir la façon dont réagit l'animal vis-à-vis des liquides pleurétiques, sans en tirer aucune conclusion d'ordre clinique. Peut-être, plus tard, nous sera-t-il possible d'établir les rapports qui existent entre la virulence des exsudats et la marche de la maladie, mais jusqu'ici nous n'avons pu y parvenir. Il est vraisemblable, en effet, que d'autres facteurs importants, inconnus ou peu connus encore aujourd'hui, permettront, dans

un avenir prochain, de préciser ce point. Au premier rang de ces éléments se place l'état du poumon sous-jacent à la pleurésie, dont les lésions influent avant tout sur l'évolution de la maladie.

L'appréciation de la virulence des épanchements pleurétiques tuberculeux peut se faire de deux façons ; l'une directe, l'inoculation au cobaye ; l'autre indirecte, basée sur l'étude histo-chimique de l'épanchement. Telle a été l'idée directrice de tout ce travail.

A. — Les inoculations conduites, suivant notre méthode d'échelonnement en série progressivement croissante, permettent d'évaluer avec précision le degré de virulence. Les bases de cette estimation sont les suivantes :

1° *La dose.* — Nous avons vu, en effet, que la dose minima nécessaire pour tuberculiser un cobaye est essentiellement variable. Telle pleurésie est tuberculigène avec 1 centimètre cube alors que telle autre ne l'est qu'avec 50 centimètres cubes et même quelquefois davantage. Ces écarts sont donc extrêmement précieux pour ce genre d'estimation car nous avons, grâce à eux, des données numériques ayant une certaine précision.

2° *La forme des lésions.* — Les lésions qu'on trouve à l'autopsie des animaux morts après une injection de liquide pleurétique tuberculeux sont de deux sortes. Les unes locales (ganglions au point d'inoculation, dans le bassin, etc.), les autres générales (tuberculose des poumons, du foie, de la rate). Dans une même ponction, elles diffèrent souvent pour deux doses très voisines, et

à plus forte raison pour deux pleurésies différentes. Donc, à dose égale, le liquide de l'épanchement qui produira les lésions les plus étendues peut être considéré comme le plus virulent.

3° *La durée de survie.* — Les expériences nous ont montré que les cobayes mouraient plus ou moins rapidement après l'inoculation. Les durées extrêmes ont été de quelques semaines à plusieurs mois. Nous considérons donc qu'à doses et à lésions égales le liquide le plus virulent est celui qui met le moins de temps à amener la mort de l'animal en expérience, abstraction faite, bien entendu, de tout décès imputable à la toxicité du liquide.

B. — La méthode indirecte fournit au sujet de la virulence d'un exsudat des données moins précises, mais qui ne sont pas à dédaigner. La bactérioscopie, la cyto-logie, la teneur en fibrine sont les bases de cette méthode dont nous avons déjà publié ailleurs les résultats (1) que nous rééditons ici.

a) Il semble n'exister aucune corrélation entre le nombre des bacilles trouvés par l'inoscopie dans l'exsudat séro-fibrineux, et la virulence de l'épanchement. On ne peut donc, de l'examen microscopique préalable, tirer aucune indication de la dose utile à injecter aux animaux pour les tuberculiser, dose qu'il serait si important de connaître dans la pratique. Nous devons, en passant, ajouter ici que l'inoscopie nous a paru une mé-

(1) André JOUSSET et P. CARTIER. *C. R. Soc. biol.*, 9 juin 1906.

thode rapide, exacte, et même d'une grande sensibilité pour la recherche des bacilles dans les épanchements et que ses résultats ont été absolument identiques à ceux obtenus par l'inoculation. C'est grâce à elle que nous avons pu voir que le nombre des bacilles et la virulence d'un liquide n'ont aucun rapport entre eux, mais par contre, que la morphologie bacillaire peut fournir certaines indications sur cette virulence. En général les liquides renfermant des bacilles granuleux moniliformes tuberculisent à coup sûr et à toutes doses le cobaye, à l'inverse de ce qui se produit pour les liquides contenant des formes à structure homogène.

b) La numération cellulaire, dont nous avons pu tirer des indications grâce au grand nombre de faits qui nous ont été fournis par M. André Jousset, démontre que la virulence d'un liquide pleural est fonction de sa pauvreté en éléments cellulaires rouges et blancs.

Les chiffres que nous avons cités au cours de ce travail témoignent de la réalité de ce fait. Mais on ne peut dans l'état actuel de la science donner à cette formule une précision plus grande.

c) Il en est de même de la richesse en fibrine d'un épanchement. Des pesées exactes, minutieuses, indispensables pour ce dosage délicat exécuté entre le 4^e et le 8^e jour qui suivent la ponction, nous ont démontré que la quantité de fibrine qui est en moyenne de 0^{gr},45 par litre (les chiffres extrêmes étant 0^{gr},04 et 2 grammes) est en relation précise avec la virulence du liquide. En effet tous les épanchements dont la virulence pour le cobaye a été très accusée renferment en général un caillot in-

férier à 0^{gr},50, limite dont la rigueur n'est peut-être pas absolue, mais paraît correspondre à la majorité des faits. Au-dessus de cette dose, il est exceptionnel que le liquide tuberculise l'animal.

En résumé, nous dirons donc que :

La virulence des épanchements séro-fibrineux au cours des pleuro-tuberculoses primitives ou secondaires, virulence à l'égard du cobaye (qui peut ne présenter que de lointains rapports avec le pouvoir pathogène vis-à-vis de l'homme et partant avec le pronostic de la maladie du porteur), présente les particularités suivantes.

Les liquides pleurétiques jouissent de propriétés nocives (virulence ou toxicité) éminemment variables d'un sujet à un autre.

Chez un même sujet ils présentent au cours des ponctions successives nécessitées par les besoins de la clinique, une stabilité remarquable de leurs propriétés tuberculigènes. Ces propriétés ne se modifient, pour s'exalter généralement, qu'à la longue, encore cette transformation exige-t-elle de longs mois.

Il semble qu'à chaque sujet corresponde un liquide tantôt tuberculigène, tantôt toxique, mais dont les propriétés nocives demeurent généralement identiques pour chacun d'eux.

L'étude de cette virulence peut se faire par deux méthodes, l'une directe, l'autre indirecte, qui s'entr'aident et se complètent réciproquement.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION..	5
CHAPITRE PREMIER. — Histoire expérimentale de la pleurésie tuberculeuse..	8
CHAPITRE II. — Critique des travaux précédents.. . . .	25
CHAPITRE III. — Recherches personnelles.	37
OBSERVATIONS..	67
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.	90

Vu :

Le président de la thèse,

DEBOVE.

Vu :

Le doyen,

DEBOVE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris.

L. LIARD.